Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städt. Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med., Dr. s.c.h.c., Dr.med. vet.h.c.,
Dr. med. h.c. Hans Freiherr v. Kreß

KLINISCHE UND SEROLOGISCHE VERLAUFSKONTROLLEN BEI ERWORBENER TOXOPLASMOSE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Andreas Weißer
aus Berlin

1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535712_0009

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städt. Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med., Dr. s.c.h.c., Dr. med. vet.h.c.,
Dr. med. h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

Klinische und serologische Verlaufskontrollen bei erworbener Toxoplasmose

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Andreas W e i ß e r
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Alfred H. W i t t

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Meta A l e x a n d e r

Korreferent: Professor Dr. med. Ludwig von M a n g e r - K o e n i g

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 29. 10. 1966

I n h a l t

Historisches 1
Klinische Symptomatik der erworbenen Toxoplasmose 3
a) Die generalisierte Toxoplasmose 4
b) Die Toxoplasmose des Zentralnervensystems . . . 5
c) Die Lymphknotentoxoplasmose 7
d) Die Abdominaltoxoplasmose 9
e) Die Lungentoxoplasmose 10
f) Die myokarditische Form der Toxoplasmose . . . 11
g) Die Augentoxoplasmose 12
h) Die latente Toxoplasma-Infektion 13
i) Die chronische Toxoplasmose 14

Die serologischen Untersuchungsmethoden 15
a) Der Sabin-Feldman-Test 15
b) Die Toxoplasmose-Komplementbindungsreaktion . . 17

Der Toxoplasminhauttest 17
Die Beurteilung der serologischen Reaktionen und des Hauttests 18

Die Therapie der Toxoplasmose 19

Eigene Untersuchungen 21

Kasuistik . . . . . .

Ergebnisse 64

Diskussion 66

Schlußfolgerungen 69

Zusammenfassung 70

Literatur 71

Historisches

Der Erreger der Toxoplasmose, der Einzeller Toxoplasma gondii, wurde 1908 von SPLENDORE in Brasilien und gleichzeitig von NICOLLE und MANCEAUX in Algier entdeckt. NICOLLE und MANCEAUX nannten das neue Protozoon wegen seiner bogenförmigen Gestalt Toxoplasma und gaben ihm den Beinamen gondii, weil sie es bei dem afrikanischen Nagetier Ctenodaktylus gondi gefunden hatten.

Die ersten Veröffentlichungen, in denen von Toxoplasmennachweisen beim Menschen berichtet wird, waren naturgemäß einer besonders kritischen Betrachtung hinsichtlich ihrer Beweiskraft ausgesetzt. Bei einigen Beobachtungen konnte erst nachträglich erwiesen werden, daß es sich bei den beschriebenen Parasiten um Toxoplasmen handelte. In den Arbeiten von CASTELLANI (1914), FEDOROVITCH (1916), CHALMERS und KAMAR, (1920), JANKU (1923) und COULON (1929) war der Erregernachweis jeweils nur morphologisch erbracht worden und BLAND (1931) konnte Toxoplasmen nur auf ein einziges Versuchstier übertragen. Deshalb wurde die Existenz einer durch Toxoplasmen hervorgerufenen Erkrankung des Menschen erst allgemein anerkannt, als es WOLF, COWEN und PAIGE (1939) gelang, die Parasiten nicht nur autoptisch nachzuweisen, sondern sie auch auf eine große Zahl von Versuchstieren zu übertragen. Sie schilderten dies an dem berühmt gewordenen Fall eines Kindes, das am 31. Lebenstag an congenitaler Enzephalitis gestorben war. Seitdem ist die angeborene Toxoplasmose, insbesondere in ihrer klassischen Ausprägung Hydrocephalus - Chorioretinitis - intracerebrale Verkalkungen die bekannteste Erscheinungsform einer menschlichen Toxoplasmoseerkrankung.

Als die Erstbeschreiber der erworbenen Toxoplasmose gelten PINKERTON und WEINMAN. Sie berichteten 1940 über eine akute, generalisierte Toxoplasma-Infektion mit letalem Ausgang bei

einer 22-jährigen Peruanerin. Die Erreger konnten im ZNS, in fast allen visceralen Organen, im Knochenmark und in der Haut nachgewiesen werden.

Die erworbene Toxoplasmose galt zunächst als ungewöhnlich seltenes Krankheitsbild. Eine entscheidende Wende brachte die Einführung verläßlicher serologischer Methoden zum Nachweis von Toxoplasma-Antikörpern im Blutserum. 1949 inaugurierten SABIN und FELDMAN ihren Dye-Test oder Serofarbtest, der bis heute das wichtigste Verfahren in der Toxoplasmose-Diagnostik darstellt. Im gleichen Jahr wurde von WARREN und RUSS eine wesentliche methodische Verbesserung der Toxoplasmose-Komplementbindungsreaktion angegeben. Sie liefert seitdem dem Sabin-Feldman-Test vergleichbare Ergebnisse.

Durch diese serologischen Testverfahren wurde die Erkennung solcher Toxoplasmose-Erkrankungen möglich, bei denen der Erregernachweis nicht oder nur in Ausnahmefällen gelingt. 1950 beschrieben skandinavische Autoren (SIIM, GARD und MAGNUSSON, STRÖM) mit Hilfe von Untersuchungen mit dem Sabin-Feldman-Test das Bild der Lymphknotentoxoplasmose, der häufigsten Verlaufsform einer erworbenen Toxoplasmoseerkrankung.

Eine andere bedeutsame Erkenntnis brachte die serologische Durchuntersuchung klinisch gesunder Bevölkerungsgruppen. Man fand eine mit zunehmendem Lebensalter steigende Zahl von positiv reagierenden Personen, die im 5. Lebensjahrzehnt etwa 70 - 80 % ausmacht (THALHAMMER, PIEKARSKI, KABELITZ, JIROVEC et. al.). Die Betreffenden müssen im Laufe ihres Lebens eine klinisch stumme oder subklinisch verlaufende Toxoplasmainfektion oder eine fehlgedeutete Toxoplasmoseerkrankung durchgemacht haben.

Aufgrund dieser Ergebnisse hat man schließlich die Toxoplasmose als Volksseuche bezeichnet (KABELITZ).

Der veränderten Einschätzung der Toxoplasmose wurde auch dadurch Rechnung getragen, daß die Erkrankung mit Inkrafttreten des Bundesseuchengesetzes am 1. 1. 1962 in die Reihe der meldepflichtigen Krankheiten aufgenommen wurde.

Die wachsende Zahl diagnostizierter Toxoplasmosefälle warf die Frage auf, ob die Toxoplasmose eine neue oder in den letzten Jahren zunehmende Erkrankung sei. Die einzige Möglichkeit, die sich zur Beleuchtung dieses Problems anbot, war die Suche nach dem außerordentlich charakteristischen Bild der congenitalen Toxoplasmose-Enzephalitis in noch vorhandenen alten histologischen Präparaten oder deren Abbildungen und Beschreibungen. Aufgrund der Durchsicht einer Arbeit von Ph. Schwartz aus dem Jahre 1924 über die "Enzephalitis congenita Virchow" und den im gleichen Sinne sprechenden Beobachtungen anderer Autoren kommt KÖHN zu der Überzeugung, die Toxoplasmose sei damals ebenso häufig gewesen, wie sie es heute ist.

Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik der erworbenen Toxoplasmose ist nur zum Teil gesichertes Wissen. Vielfach ist die Diskussion darüber, ob ein bestimmtes Krankheitsbild überhaupt die Folge einer Toxoplasma-Infektion ist, noch in vollem Gange. Die Einteilungsversuche der erworbenen Toxoplasmose in bestimmte Verlaufsformen haben daher bis jetzt durchaus einen unvollständigen Charakter.

Von den meisten Autoren (SKIPPER, BEVERLEY und BEATTIE, SIIM, MOHR und PIEKARSKI, ROTH und PIEKARSKI, THALHAMMER, KABELITZ, KANZOW und LENZ, WRIGHT) wird eine Einteilung nach der im Vordergrund stehenden klinischen Symptomatik, praktisch nach dem Organbefall bevorzugt. Dabei werden folgende

Verlaufsformen unterschieden:

1. Generalisierte Form der Toxoplasmose
2. Toxoplasmose des ZNS
3. Lymphknotentoxoplasmose
4. Abdominale Form der Toxoplasmose
5. Lungentoxoplasmose
6. Myokardistische Form der Toxoplasmose
7. Augentoxoplasmose

Diesen Formen der Toxoplasmose-Erkrankung wird die symptomlose, "latente" Toxoplasma-Infektion gegenübergestellt.

Daneben gibt es Beobachtungen, die für die Existenz einer chronischen Toxoplasmose sprechen.

THALHAMMER bezeichnet die generalisierte Form als das Vollbild der erworbenen Toxoplasmose und stellt ihr alle übrigen Manifestationen als Bruchstücke des Vollbildes gegenüber. Dies ist umso einleuchtender als Fälle mitgeteilt wurden, in denen der Krankheitsverlauf durch Kombination mehrerer Organmanifestationen dem Vollbild mehr oder weniger nahekommt. PRIOR, COLE, DOCTON, SASLAW und CHAMBERLAIN sahen die Kombination einer Enzephalitis und einer Myokarditis, STRØM fand eine Lymphknotentoxoplasmose durch eine Myokarditis kompliziert, MAGNUSSON beobachtete eine Enzephalitis bei Lymphknotentoxoplasmose.

Die generalisierte Toxoplasmose

Die akute generalisierte Toxoplasmose ist besonders im amerikanischen Schrifttum beschrieben worden (PINKERTON, und WEINMAN, PINKERTON und HENDERSON, KASS, ANDRUS, ADAMS, TURNER und FELDMAN, SEXTON, EYLES und DILLMAN). Sie gehört offenbar zu den Seltenheiten.

Nach einer einige Tage bis Wochen dauernden Inkubationszeit, in der es zu einem allgemeinen Krankheitsgefühl, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Kopfschmerzen gelegentlich auch zu Conjunktivitis (SEXTON c.s.), Durchfällen (PINKERTON und HENDERSON) und Muskelschmerzen (KASS, ANDRUS, ADAMS, TURNER und FELDMAN) kommt, beginnt die Krankheit plötzlich mit Schüttelfrost und Fieber. Gleichzeitig tritt ein meist kleinfleckiges makulopapulöses Exanthem auf, das Handteller, Fußsohlen und den behaarten Kopf ausspart. Dieses Exanthem hat die Autoren an Fleckfieber oder das Rocky-Mountain-Spotted-Fieber erinnert.

Unter andauernden, anfänglich hohen, remittierenden fieberhaften Temperaturen zeichnet sich die Beteiligung verschiedener Organe ab. Neben einer Vergrößerung von Leber und Lymphknoten stehen von Fall zu Fall Zeichen einer atypischen Pneumonie, einer Myokarditis oder einer Meningoenzephalitis im Vordergrund. In einzelnen Fällen wurde eine Nephritis (PINKERTON und HENDERSON) und eine Polymyositis (KASS et al.) beobachtet. Von differentialdiagnostischer Bedeutung ist das Fehlen einer nennenswerten Milzschwellung.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine herdförmige, nekrotisierende, interstitielle Entzündung. In letal verlaufenen Fällen ist es gelungen, die Parasiten in Gehirn und Rückenmark, im Myokard, in Lunge, Leber, Milz, Niere und Nebenniere, in Lymphknoten und Knochenmark, in der Skelettmuskulatur und in der Haut nachzuweisen.

Die Toxoplasmose des ZNS

Die Toxoplasmose des Zentralnervensystems verläuft unter dem Bilde einer Meningoenzephalomyelitis, wobei meist enzephalitische Erscheinungen im Vordergrund stehen. Dabei kann es zu schweren Stirn- und Hinterkopfschmerzen, Erbrechen, Krämpfen,

Hirnnervenlähmungen, spastischen Paresen, choreatiformen und athetotischen Bewegungen und psychischen Alterationen kommen. Ein Meningismus kann durchaus auch fehlen. SABIN hat bereits 1941 bei der Beschreibung der ersten beiden Fälle einer Toxoplasmose-Enzephalitis darauf hingewiesen, daß die Symptomatik je nach Lokalisation des entzündlichen Prozesses sehr unterschiedlich sein kann.
Pathologisch-anatomisch lassen sich 3 Haupttypen der erworbenen Toxoplasmose-Enzephalitis abgrenzen (ESSBACH):

1. Fälle mit Streifenherden in der Rinde und mit Erweichungsherden im Mark;
2. Fälle mit großen und kleinen Granulomen in Rinde, Mark und Stammganglien
3. Fälle mit bevorzugter Ventrikelwandgranulomatose mit Plexusbeteiligung und zumeist mit Aquaeductstenose. Gleichzeitig können große Knotenherde im Stammganglienbereich vorliegen.

Die Liquorveränderungen entsprechen denen einer serösen Meningitis. Der Druck ist leicht erhöht, die Zellzahl vermehrt, wobei überwiegend Lymphozyten anzutreffen sind; häufig besteht eine Eiweißvermehrung; der Liquorzucker ist an der unteren Grenze der Norm.

Zur Sicherung der Diagnose einer Toxoplasmose-Enzephalomeningitis wird stets der Erregernachweis im Liquor angestrebt. Während man anfänglich glaubte, der direkte mikroskopische Nachweis im Liquor gelänge recht häufig, so ist man weniger optimistisch, seit die Methode, das Standsediment zu untersuchen, wegen der Begünstigung von Pilzwachstum in Verruf geraten ist. Die Verwechselungsmöglichkeiten mit anderen Mikroorganismen, z. B. mit Pilzen ist groß, so daß nur die Untersuchung von zentrifugiertem Liquorsediment durch einen erfahrenen Parasitologen vor Irrtümern schützt.

Der Sabin-Feldman-Test soll unabhängig von der Höhe der Serumtiter nur bei einer Affektion des Zentralnervensystems im Liquor positiv sein (KABELITZ). Die KBR fällt stets negativ aus.

Der Verlauf einer zentralnervösen Form der erworbenen Toxoplasmose ist außerordentlich unterschiedlich. Neben akuten, in wenigen Tage zum Tode führenden Fällen (SABIN) wurden flüchtige Symptome, oft während einer Lymphknotentoxoplasmose beobachtet (MAGNUSSON, KABELITZ). Die Fehldeutung als tuberkulöse Meningitis konnte in einem von NOETZEL berichteten, protabiert verlaufenen Fall erst durch den autoptischen Toxoplasmennachweis aufgeklärt werden.

Die Lymphknotentoxoplasmose

Die Lymphknotentoxoplasmose ist die häufigste Verlaufsform einer erworbenen Toxoplasmose-Erkrankung. KANZOW und LENZ fanden sogar von 114 poliklinisch untersuchten Fällen mit Lymphknotenschwellung als häufigste Ursache eine Toxoplasmose. SIM unterscheidet eine febrile, eine afebrile und eine subklinische Verlaufsform der Lymphknotentoxoplasmose.

Die bekanntgewordenen Laborinfektionen liefen häufig unter dem Bild einer fieberhaften Lymphknotentoxoplasmose ab. 3 - 9 Tage nach dem Unfallereignis (STRØM, KAYHOE, JACOBS, BEYE und McCULLOUGH, BEVERLEY, SKIPPER und MARSHALL), gelegentlich auch später (BROWN und JACOBS) kam es zu einer regionären oder generalisierten, schmerzhaften Lymphknotenschwellung und Temperaturen bis 40°C. Die Betroffenen litten dabei unter Stirnkopfschmerzen, allgemeiner Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche und Muskelschmerzen. Gelegentlich wurde ein Exanthem beobachtet (KAYHOE et al., BROWN et al.).

Bei Spontaninfektionen sind die Temperaturen oft nicht oder nur geringfügig erhöht, häufig sind die Lymphknoten auch nicht druckschmerzhaft. Praedilektionsstellen der vergrößerten Lymphknoten sind Hals und Nacken (BEVERLEY und BEATTIE, ROTH und PIEKARSKI, PIRINGER-KUCHINKA, KABELITZ, COUVREUR und DESMONTS). Die Knoten sind gut abgegrenzt und auf der Unterlage verschieblich, gewöhnlich indolent, allenfalls im Beginn etwas schmerzhaft. In der Regel werden sie nicht größer als kirschen- bis walnußgroß.

Sie zeigen keine Neigung zu Einschmelzungen oder Fistelbildungen.

Das histologische Bild ist zwar nicht spezifisch, aber doch so charakteristisch, daß eine Verdachtsdiagnose anhand der morphologischen Kriterien gestellt werden kann. Die kennzeichnenden Veränderungen hat PIRINGER-KUCHINKA als eigenes Krankheitsbild beschrieben. Nachträglich konnte die Gleichartigkeit mit den von SIIM bei der Lymphadenitis toxoplasmotica beobachteten Befunden festgestellt werden. Die Architektur des Lymphknotens ist im Groben erhalten. Nekrosen und Verkäsungen fehlen. Charakteristisch ist dagegen eine ausgedehnte, kleinherdige Proliferation epitheloider Retikulumzellen in den Markssträngen. Die epitheloide Retikulumzell-proliferation greift auch auf die Follikel über. Die Reaktionszentren enthalten vermehrt Mitosen. Die Reaktionszentren in den Rindenknötchen sind vielfach erheblich vergrößert. In den Lymphsinus finden sich gewucherte retikuläre Zellen. Die Lymphknotenkapsel weist vielfach eine unspezifische Entzündung auf.

Oft finden sich im Mark, seltener in der Rinde sogenannte "tingible Körperchen", die wegen ihrer Größe und Gestalt an Toxoplasmen erinnern.

Als beweisend für das Vorliegen einer Toxoplasmose gilt auch hier der Nachweis von Pseudozysten. Dieser gelang bisher nur selten (STANTON und PUNKERTON, JECKELN).

Der Erregernachweis durch Inokulation von Lymphknoten-Biopsie-Material im Tierversuch gelang SIIM, ARMSTRONG und McMURRAY, KAYHOE et al., ALEXANDER und CALLISTER, BEVERLEY und BEATTIE, ROTH und PIEKARSKI).

Klinisch finden sich bei der Lymphknotentoxoplasmose nicht selten Blutbildveränderungen. Eine prozentuale Zunahme der Lymphozytenzahl ist häufig, mit dem Auftreten von Lymphoidzellen ist zu rechnen. Damit kommt es zu differentialdiagnostischen Erwägungen gegenüber der infektiösen Mononukleose. COUVREUR und DESMONTS glauben aufgrund ihrer Untersuchungen, daß mindestens 14 % aller Paul-Bunnell-negativen infektiösen Mononukleosen in Wirklichkeit Lymphknotentoxoplasmosen sind.

Über die Dauer von Lymphknotenvergrößerungen werden unterschiedliche Angaben gemacht. PIRINGER-KUCHINKA, MARTIN und THALHAMMER sprechen von wenigen Wochen bis Monaten. SIIM gibt 3 - 6 Monate an, GENZ nennt 6 - 8 Monate und verschiedene Autoren konnten die Lymphknotenschwellungen länger als ein Jahr beobachten (FALK und WALTERSDORFER-HINRICHS, KANZOW und LENZ). Die jahrelangen Verlaufsbeobachtungen von SIIM und von PIRINGER-KUCHINKA, MARTIN und THALHAMMER haben gezeigt, daß die Lymphknotentoxoplasmose immer eine günstige Prognose hat.

Die generalisierte Form, die Toxoplasmose des ZNS und die Lymphknotentoxoplasmose sind die am längsten bekannten und bereits klassisch gewordenen Manifestationen der erworbenen Toxoplasmose. Alle anderen Verlaufsformen bergen eine z. T. recht erhebliche Problematik in sich. Insbesondere finden sich unterschiedliche Meinungen darüber, welche Kriterien zur Diagnose einer Abdominaltoxoplasmose , einer Lungentoxoplasmose, einer Toxoplasmose-Myokarditis oder einer Augentoxoplasmose erfüllt sein müssen. Eng verbunden damit ergeben sich verschiedene Ansichten über Häufigkeit und Bedeutung dieser Erkrankungsform.

Die Abdominaltoxoplasmose

Der Begriff der Abdominaltoxplasmose faßt eine Reihe von Organmanifestationen mit der Lokalisation im Bauchraum zusammen. Eine sichere intravitale Diagnose ist schwer. Es handelt sich dabei um eine ulcerierende Entzündung der Magen-Darmschleimhaut, eine Mesenteriallymphknotentoxoplasmose, eine interstitielle, granulomatöse nekrotisierende Hepatitis sowie einen Befall von Milz und Pankreas.

Insbesondere KABELITZ hat immer wieder die Auffassung vertreten, daß die abdominale Form der erworbenen Toxoplasmose eine häufige Erkrankung ist, und er stellt sie in dieser Hinsicht der Lymphknotentoxoplasmose zur Seite. Zur Begründung führt KABELITZ folgende Argumente an: einmal stehen bei der

Toxoplasmose bei Tieren nicht selten gastroenteritische Erscheinungen im Vordergrund und es lassen sich autoptisch Toxoplasmen in der Magen-Darmschleimhaut, in Mesenteriallymphknoten, in Leber, Milz und Pankreas nachweisen. Zum anderen wurde bei der akuten, generalisierten Form der konnatalen wie der erworbenen Toxoplasmose des Menschen vielfach autoptisch ein Befall der Abdominalorgane nachgewiesen.
Ob bei einer serologisch nachgewiesenen, frischeren Toxoplasmainfektion uncharakteristische Leibschmerzen ohne weiteres auf eine Mesenteriallymphknoteninfektion bezogen, und eine geringe Druckschmerzhaftigkeit einer leicht vergrößerten Leber als Lebertoxoplasmose gedeutet werden kann, erscheint auch dann unsicher, wenn zusätzlich eine leichte Serumbilirubinerhöhung besteht und der histologische Befund einer interstitiellen Hepatitis erhoben werden kann.

Die Lungentoxoplasmose

Tötliche tierische Erkrankungen und letale connatale Infektionen des Menschen haben gezeigt, daß die Toxoplasmose durchaus Ursache einer interstitiellen Pneumonie sein kann. Unter den ersten beschriebenen Fällen von erworbener Toxoplasmose des Menschen sind zwei, in denen eine atypische Pneumonie für den ungünstigen Ausgang bedeutsam war (PINKERTON und WEINMAN, PINKERTON und HENDERSON). In diesen Fällen lag jedoch eine generalisierte Toxoplasmose vor.

Eine gesicherte isolierte Toxoplasmose-Erkrankung der Lunge ist bis jetzt noch nicht beschrieben worden. In einem von LUDLAM und BEATTIE beobachteten Fall gelang zwar der Toxoplasmennachweis durch Übertragung auf Mäuse im Sputum bei einer Pneumonie, jedoch haben die Autoren ihren Befunden offenbar selbst nicht ganz getraut. Sie stellten die Diagnose Lungentoxoplasmose nur als wahrscheinlich dar.

Die myocardi-tische Form der Toxoplasmose

Bei den meisten tötlich verlaufenen generalisierten Formen der erworbenen Toxoplasmose ließen sich Parasiten in der Herzmuskulatur nachweisen. Sie verursachten eine interstitielle Myocarditis mit einer rundzelligen Infiltration.

Als Zufallsbefunde wurden bei einer Reihe von Fällen Pseudozysten in reaktionsloser Umgebung in der Herzmuskulatur beobachtet (MANIFOLD, LAMBERT, GILMORE, KEAN und GROCOTT, TOMLINSON, PLAUT, zit. nach THALHAMMER).

MOHR und HOENIG erzeugten bei der experimentellen Infektion des Goldhamsters eine Myocarditis, MOHR, WAHLE und STAMMLER sahen einen Befall des Herzmuskels bei massiver Toxoplasmeninfektion des Rhesusaffen.

Klinisch und elektrokardiographisch fand STRØM Zeichen einer Myocarditis bei der Laborinfektion einer 22-jährigen Assistentin, die zu einer fieberhaften Lymphadenitis geführt hatte.

Im Rahmen einer generalisierten Toxoplasmose oder einer Lymphadenopathia toxoplasmotica ist also durch-aus mit dem Auftreten einer Myocarditis zu rechnen. Andererseits ist offenbar ein Befall der Herzmuskulatur ohne wesentliche klinische Symptome und ohne entzündliche Reaktion möglich. Eine isolierte Myocarditis bei der erworbenen Toxoplasmose des Menschen ist dagegen noch nicht beobachtet worden. Auch bei zwei von WARD c.s. mitgeteilten, diesbezüglichen Fällen erscheint uns die Diagnose einer isolierten Toxoplasmose-Myocarditis durch die serologischen Befunde nicht ausreichend gesichert.

Die Augentoxoplasmose

Bei der angeborenen Toxoplasmose ist eine Augenbeteiligung sehr häufig, meist in Form einer Chorioretinitis centralis. Die Bedeutung der erworbenen Toxoplasmose als Ursache von Augenerkrankungen ist dagegen bis heute nicht sicher abzuschätzen.

FRENKEL fand bei Patienten, die an einer Uveitis erkrankt waren, bei 71 % der Untersuchten einen positiven Toxoplasminhauttest und damit einen signifikanten Unterschied gegenüber der gesunden Bevölkerung. Diese und ähnliche Ergebnisse statistischer Erhebungen wurden immer wieder zur Begründung der Ansicht, die Toxoplasmose verursache einen Teil der entzündlichen Augenerkrankungen, ins Feld geführt. Häufig ist die rechnerische Signifikanz zwar unbestritten, aber so wesentliche Faktoren wie beispielsweise das Alter der Patienten blieb bei den Vergleichsgruppen unberücksichtigt. Deshalb kamen andere Untersucher auch zu anderen Ergebnissen. FELDMAN, EICHENWALD und JACOBS fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen an Uveitis Erkrankten und gesunden Vergleichspersonen.

Bedeutsamer waren Beobachtungen von Chorioretinitiden, die während der gesicherten Lymphknotentoxoplasmose aufgetreten waren (WISING, KAYHOE et al.).

WILDER untersuchte aus einem ausgesuchten Material enukleierte Augen histologisch und fand in 41 Fällen neben einer granulomatösen Chorioretinitis Toxoplasma-Parasiten. Dieser Befund ist jedoch angezweifelt worden (SABIN, EICHENWALD, FELDMAN und JACOBS).

Der endgültige Beweis, daß die erworbene Toxoplasmose Augenerkrankungen verursacht, wurde erbracht, als es gelang, bei einer chronisch rezidivierenden Chorioretinitis histologisch neben granulomatösen Veränderungen und Nekrosen Pseudocysten nachzuweisen und als aus demselben Auge Toxoplasmen im Tier-

versuch angezüchtet werden konnten (JACOBS, COOK und WILDER, JACOBS, FAIR und BICKERTON). Der Sabin-Feldman-Test war in diesem Falle auch während der akuten Exacerbation nur niedrig positiv.

Neben der Chorioretinitis können auch andere Augenerkrankungen durch eine erworbene Toxoplasmose hervorgerufen werden. PILLAT und THALHAMMER wiesen bei einer Iritis Toxoplasmen im Tierversuch nach. STRAUB konnte durch experimentelle Infektionen bei Tieren eine Opticusneuritis erzeugen. CONRADS berichtet über den gelungenen Erregernachweis bei chronischer Panuveitis im Kammerwasser.

Zweifelsohne gibt es also eine Augentoxoplasmose bei postnatal erworbener Infektion. Die Stellung der Diagnose stößt jedoch, abgesehen von den wenigen Fällen, in denen der Erregernachweis gelang, auf erhebliche Schwierigkeiten, da die rezidivierend verlaufenden Entzündungen eine entsprechende Titeränderung vermissen lassen.

Latente Toxoplasma-Infektion

Das Fehlen von klinischen Krankheitserscheinungen, gleichbleibend niedrige Titer im Sabin-Feldman-Test und eine negative Komplementbindungsreaktion - diese Kombination wird herkömmlicherweise als latente Toxoplasma-Infektion bezeichnet. Man glaubt, daß in diesen Fällen von Antigenstimulus einzelner Toxoplasman-Terminalkolonien zu bleibenden, niedrig-positiven Werten im Sabin-Feldman-Test führt. Entsprechend der gegebenen Definition geht eine akute Toxoplasmose nicht in Heilung, sondern in ein latentes Stadium über.

Die Frage, ob eine latente Toxoplasma-Infektion aktiviert werden kann, ist besonders im Zusammenhang mit der Gravidität diskutiert worden. Serologische Verlaufskontrollen haben jedoch gezeigt, daß mit einer Aktivierung der Toxoplasmose in der Schwangerschaft nicht zu rechnen ist (KABELITZ).

Ein besonderes, bisher nicht sicher zu lösendes Problem stellt die Beurteilung solcher Fälle dar, in denen ebenfalls weder Beschwerden bestehen noch objektiv ein krankhafter Befund feststellbar ist, in denen aber mittlere oder hohe Titer in beiden Seroreaktionen in gleichbleibender Höhe zu beobachten sind.

Chronische Toxoplasmose

Nach KABELITZ sollte von einer chronischen Toxoplasmose nur gesprochen werden, wenn im Anschluß an eine akute Erkrankung höhere Antikörpertiter bestehen bleiben und gleichzeitig auch ein auf die Toxoplasmose zu beziehender, krankhafter Organbefund vorliegt.

Während THALHAMMER bisher keine sicheren Anzeichen für die Existenz einer rezidivierenden oder chronischen Toxoplasmose zu erkennen glaubt, äußert GENZ die Vermutung, daß chronische Infektionen"weitaus häufiger sind als man gemeinhin annimmt." KABELITZ erwägt sogar die Möglichkeit, daß nicht der akute, sondern der primär chronische Verlauf zum gewöhnlichen Bild der Toxoplasmose gehört.

Allgemeingültige Vorstellungen über die Bedeutung der chronischen Toxoplasmose gibt es bisher nicht. Indem von JACOBS, COOK und WILDER veröffentlichten Fall gelang der Nachweis einer chronisch rezidivierenden Toxoplasmose des Auges. Ob dagegen der von LANGER und GEISSLER geführte Erregernachweis im Uterus die Bedeutung einer zu Fehlgeburten führenden chronischen Endometritis toxoplasmotica hat, ist dagegen umstritten.
Die umfangreichen Untersuchungen von WERNER sprechen in diesem Sinne, doch ist bis jetzt nicht endgültig entschieden, ob die bei intrauterin infizierten Mäuse gewonnenen Befunde ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden können. Ebenso ist die Ansicht von KABELITZ, eine Leberbeteiligung sei häufig Ursache eines chronischen Verlaufs, bisher nicht bestätigt worden. Auch über den von ihm erhobenen Befund entzündlicher Mikrogranulome im Sternalmark, die er für ein Charakteristikum der chronischen Toxoplasmose hält, herrscht noch keine endgültige Klarheit.

Die serologischen Untersuchungsmethoden

1. Der Sabin-Feldman-Test

Der von SABIN und FELDMAN 1948 beschriebene Dye-Test oder Serofarbtest ist das wichtigste serologische Verfahren, an dem die Brauchbarkeit anderer Antikörpernachweismethoden gemessen wird. Er verdrängte vollständig den umständlichen, ungenauen und quantitativ nicht auswertbaren Kaninchenhauttest (SABIN und OLITSKY), bei dem die neutralisierende Wirkung eines antikörperhaltigen Serums dadurch nachgewiesen wurde, daß man eine Aufschwemmung von toxoplasmenhaltigem Mäuseascites zusammen mit Patientenserum in die Rückenhaut des Kaninchens injizierte und die Größe der Hautreaktion im Vergleich zu einer Kontrolle beurteilte.

Der Sabin-Feldman-Test beruht auf der Beobachtung, daß extrazellulär liegende, lebende Toxoplasmen ihre Anfärbbarkeit mit basischem Methylenblau verlieren in Gegenwart eines antikörperhaltigen Serums und eines antikörperfreien "Aktivator"-Serums. Das Patientenserum besitzt bei positivem Ausfall den spezifischen, thermostabilen Antikörper. Den thermolabilen, komplementähnlichen, akzessorischen Faktor ("Aktivator")enthält das frisch entnommene Serum eines Spenders, bei dem durch laufende Kontrollen gewährleistet ist, daß es frei von spezifischen Antikörpern ist. Patientenserum, Aktivatorserum und toxoplasmenhaltiger Mäuseascites werden eine Stunde lang bei 37°C bebrütet. Anschließend wird mit basischem Methylenblau (pH 11) versetzt und mi-kroskopisch die Prozentzahl der ungefärbten Toxoplasmen ausgezählt. Die stärkste Serumverdünnung, bei der noch 50 % der extrazellulär liegenden Toxoplasmen ungefärbt sind, wird als Titer angegeben.

Der Sabin-Feldman-Test stellt ein einzigartiges, serologisches Verfahren dar und ähnelt wegen der Verwendung lebender Erreger dem Nelson-Test.

Der Sabin-Feldman-Test ist spezifisch für eine Toxoplasma-infektion. Weder Trichomonaden noch Trypanosomen, Sakosporidien, Mykobakterien, Malaria-Erreger oder Spirochaeten und pathogene Darmbakterien führen zu unspezifisch positiven Toxoplasma-Seroreaktionen (PIEKARSKI).

Für die Höhe des Titers sind neben dem tatsächlichen Antikörpergehalt des Serums verschiedene Faktoren von Bedeutung. Ein großer Teil dieser störenden Einflüsse läßt sich vermeiden, wenn das frisch entnommene Blut zentrifugiert und bis zu seiner endgültigen Verwendung unter sterilen Kautelen bei + 4°C aufbewahrt wird. Außerdem sollten stets die Untersuchungen im gleichen Labor durchgeführt werden, da die unterschiedlichen Institute zum Teil recht verschiedene Titer für das gleiche Serum angeben.

Neben diesen vermeidbaren Fehlermöglichkeiten kann es noch aus folgenden Gründen zu Unregelmäßigkeiten im Titerausfall kommen (PIEKARSKI und WESTPHAL):

1. Die tatsächlichen Werte entsprechen nicht den willkürlichen Abstufungen. Daher liegt es innerhalb der Wahrscheinlichkeitsgrenzen, daß bei wiederholten Zählungen Schwankungen zwischen 2 benachbarten Titern auftreten.

2. Die Wirksamkeit des Aktivatorserums unterliegt gewissen Schwankungen.

Im amerikanischen Schrifttum wird daher erst ein 8-facher Titeranstieg als eindeutig angesehen.

Der Sabin-Feldman-Test wird ab der zweiten Woche post infectionem positiv, erreicht innerhalb von wenigen Wochen seine größte Höhe und fällt allmählich auf niedrige Werte ab, die das ganze Leben bestehen bleiben.

Als niedrige Werte gelten Titer von 1:16 und 1:64, mittlere Werte liegen bei 1:256 und 1:1000, als hohe Werte müssen Titer von 1: 4000 und darüber bezeichnet werden.

2. Die Komplementbindungsreaktion

Die Durchführung einer Toxoplasmose-Komplementbindungsreaktion scheiterte lange Zeit daran, daß es nicht gelang, ein geeignetes Antigen zu isolieren. Nach anfänglichen Versuchen von NICOLAU und RAVELLO und von SABIN und WARREN wurde schließlich 1948 von WARREN und KUSS ein brauchbares Antigen von auf Chorionallantoismembran bebrüteter Hühnereier gezüchteten Toxoplasmen hergestellt. Im gleichen Jahr gab FRENKEL eine Methode zur Gewinnung eines Antigens aus dem Ascites infizierter Mäuse an. Während in Amerika auch heute noch das Chorionallantoismembran-Antigen bevorzugt wird, nimmt man in Mitteleuropa ein Mäuseascites-Antigen.

Die Durchführung der Reaktion entspricht der Wassermann'schen Reaktion in der Modifikation nach Kolmer (Kältebindung). Bei der Toxoplasmose-KBR wird diejenige Serumverdünnung als Titer angegeben, bei der noch eine Hemmung der Lyse vorhanden ist. Die Seren werden in Verdünnungen von 1:5, 1:10, 1:20 usw. angesetzt, der Grad der Hemmung in den einzelnen Titerstufen durch die Zeichen + bis ++++ ausgedrückt.

Die Komplementbindungsreaktion wird einige Tage nach dem Sabin-Feldman-Test positiv und etwa ein Jahr nach Abklingen der akuten Infektionskrankheit wieder negativ. Die Höhe der Titerwerte im Vergleich zum Sabin-Feldman-Test ist je nach der Stärke des verwendeten Antigens in den einzelnen Laboratorien unterschiedlich.

Der Intradermaltest (Intrakutantest, Toxoplasmintest, Hauttest)

Der Intradermaltest wurde 1948 von Frenkel in die Diagnostik eingeführt. Er wird technisch ausgeführt wie die Tuberkulinprobe nach MENDEL-MANTOUX und dient wie diese zum Nachweis einer Hautallergie. 24 - 48 Stunden nach der intrakutanen Injektion von 0,1 ml eines 1:1000 verdünnten, zellfreien Antigens (Toxoplasmin) zeigen sich an der Injektionsstelle im positiven Falle Rötung und Induration. Eine an einer anderen Stelle durchgeführte Kontrolle mit 0,1 ml 0,9%iger NaCl-Lösung muß dabei unauffällig bleiben.

Die positive Hautallergie entwickelt sich frühestens 3 Wochen nach der Infektion, meist aber erst nach Monaten und bleibt das ganze Leben lang positiv.

Die Stärke der Hautreaktion steht weder mit der Schwere der Erkrankung noch mit der Höhe der serologischen Antikörpertiter in Zusammenhang.

Die Beurteilung der serologischen Reaktionen und des Hauttests

Die serologische Diagnostik gestattet naturgemäß immer nur Aussagen über das Vorhandensein und die Aktualität einer Infektion. Der ätiologische Zusammenhang mit einem vorliegenden Krankheitsbild liegt vor allem dann nahe, wenn die klinische Symptomatik gleichzeitig mit einer serologisch nachgewiesenen frischen Toxoplasmainfektion aufgetreten ist.

Eine frische Infektion ist gekennzeichnet durch ansteigende Titerwerte im Sabin-Feldman-Test und in der Komplementbindungsreaktion. Besondere Beweiskraft hat ein Titeranstieg von zunächst negativen Werten. Es ergibt sich also die Notwendigkeit, zur serologischen Diagnostik die Titerwerte mehrmals zu kontrollieren.

Einen gewissen Aussagewert besitzt eine einmalige Untersuchung dann, wenn alle drei Antikörpernachweismethoden angewendet worden sind. Nach dem "Diskrepanzauswertungsverfahren " (THALHAMMER) ergeben sich folgende Möglichkeiten:

SFT	neg.	keine oder wenige Tage alte Infektion
KBR	neg.	
IDT	neg.	
SFT	pos.	frische,14 Tage bis 3 Wochen alte Infektion
KBR	neg.	
IDT	neg.	
SFT	pos.	frische, mehrere Wochen alte Infektion
KBR	pos.	
IDT	neg.	
SFT	pos.	akute Toxoplasmose auf dem Höhepunkt der Infektion
KBR	pos.	
IDT	pos.	
SFT	pos.	alte, "latente" Infektion
KBR	neg.	
IDT	pos.	

Der Wert des Diskrepanzauswertungsverfahrens wird dadurch eingeschränkt, daß der Hauttest nicht immer zuverlässige Ergebnisse liefert. Damit ist die so wichtige Unterscheidung zwischen einer frischen, akuten Erkrankung und einer älteren Toxoplasmose in Frage gestellt.

Deshalb werden nur dann zuverlässige Aussagen über die Aktualität einer Infektion möglich sein, wenn durch laufende serologische Kontrollen ein Titeranstieg und die eventuelle Rückbildung der Werte zu beobachten ist.

Ungeachtet der Tatsache, daß die Seroreaktionen spezifisch sind und einen stattgehabten Kontakt mit dem Erreger beweisen, ist man wegen der hohen Durchseuchung nicht berechtigt, bei gleichbleibend niedrigen serologischen Werten für ein bestehendes Krankheitsbild die Toxoplasmose ohne weiteres als Ursache anzuschuldigen.

Therapie der Toxoplasmose

Die ersten Medikamente, die sich der Toxoplasmose gegenüber als wirksam erwiesen, waren Sulfonamide. Obwohl unwirksam in vitro konnten Sulfapyrazin und Sulfathiazol die Überlebenszeit infizierter Ratten und Mäuse verlängern (SABIN und WARREN). EYLES und COLEMAN bestimmten die mittlere wirksame Dosis verschiedener Sulfonamide und fanden Sulfadiazin als wirksamstes Sulfonamid. Es folgten Sulfamerazin, Sulfamethazin, Sulfathiazol, Sulfapyridin und Sulfanilamid. Ein Überleben sämtlicher Versuchstiere war jedoch mit keinem Sulfonamid, auch nicht durch Steigerung der Dosis zu erreichen.

KNAPP sah eine deutliche Überlegenheit der Kombinationspräparate Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und Sulfathiodol + Sulfamerazin (Protocid) in ihrer lebensverlängernden Wirkung gegenüber den einfachen Pyrimidinverbindungen. Doch auch hier konnte keine Heilung erzielt werden. Der Erregernachweis gelang bei den behandelten Tieren bereits in der ersten Passage.

Eine Verbesserung der Therapiemöglichkeiten brachte die Einführung des englischen Malariamittels Pyrimethamin (Daraprim) durch EYLES und COLEMAN, das sich im Tierversuch als recht wirksam erwies (EYLES und COLEMAN, EYLES und JONES, SUTTERS). Durch Kombination von Pyrimethamin (Daraprim) und Sulfadiazin bei der Behandlung ließ sich schließlich die doppelte Heilungsquote erzielen gegenüber den Ergebnissen der Therapie mit den einzelnen Medikamenten in optimaler Dosierung alleine (EYLES und COLEMAN). Sulfonamide und Pyrimethamin blockieren offenbar synergistisch als Antimetaboliten der p-Aminobenzoesäure und der Folsäure die Synthese von Nukleoprotiden im Parasitenstoffwechsel (GOODWIN). Jedenfalls antagonisiert die p-Aminobenzoesäure vollkommen die Wirkung von Sulfadiazin und partiell die von Pyrimethamin (Daraprim), die Folsäure antagonisiert inkomplett die Wirkung von Sulfadiazin, nicht aber von Pyrimethamin (Daraprim). Die Wirkung der Kombination beider Medikamente wird durch p-Aminobenzoesäure teilweise, durch Folsäure nicht verhindert.(EYLES und COLEMAN).

Die Wirkung von Chlortetracyclin ist umstritten. Während WESTPHAL Aureomycin günstig beurteilt, fanden ADAMS, COONEY, ADAMS und KABLER, FRENKEL, THOMAS, NELSON und JACOBS keine Wirkung des Chlortetracyclins bei der Toxoplasmose. WESTPHAL sah ein vorübergehendes Negativ-Werden der serologischen Tests nach Auremycintherapie.

Ein Einfluß der medikamentösen Behandlung ist nur zu erwarten, solange sich freie Toxoplasmen in den Körperflüssigkeiten und den Geweben befinden. Intracellulär liegende Dauerformen wie Pseudocysten werden durch die Therapie nicht angegriffen, obwohl sie ihre antigene Wirkung keineswegs verloren haben.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Wir führten in kurzen Abständen anberaumte, langfristige klinische und serologische Nachuntersuchungen bei stationär behandelten Toxoplasmose-Patienten durch. Dabei sollten aus dem Verhalten der klinischen Symptome und der Änderung der serologischen Titerwerte nach der Therapie Rückschlüsse gezogen werden auf einen möglichen Behandlungserfolg und es sollte Stellung genommen werden zu der Frage nach einem Ausgang in Heilung oder Übergang in chronische Infektion.

Es handelt sich dabei um 13 Patienten, die an einer Lymphknotentoxoplasmose erkrankt waren, wobei in allen Fällen ein Lymphknoten histologisch untersucht wurde (Wir danken Herrn Prof. Dr. Maßhoff für die freundliche Durchführung der Untersuchung und für seine Genehmigung, die histologischen Befunde und Diagnosen zu erwähnen),

eine Patientin mit einer serologisch diagnostizierten Meningoenzephalitis toxoplasmotica und

zwei Patientinnen mit einer erregergesicherten Infektion des Uterus.

Außerdem beobachteten wir den klinischen und serologischen Verlauf bei

2 Patientinnen, bei denen eine Kur während der Schwangerschaft durchgeführt worden war und

1 Patienten, der wegen einer Keratitis bei mittleren serologischen Toxoplasmosetitern behandelt worden war.

Die Behandlung wurde nach einem von GENZ angegebenen Kurschema in etwas modifizierter Form vorgenommen.

Die Patienten erhielten:

vom 1. - 7. Tag tägl. 3 x 25 mg Pyrimethamin (Daraprim) per os

vom 3. -18. Tag tägl. 8 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) in 500 ml Elektrolyt-lösung nach Marks (Zusammensetzung: 145,3 mVal Na/L, 26,8 mVal K/L, 172,1 mVal Cl/L) als intravenöse Dauertropfinfusion

vom 16. - 21. Tag tägl. 2 g Tetracyclin (Achromycin P) per os.

Ausnahmsweise wurde auch statt Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) Sulfademethoxin (Madribon) in einer Dosierung von 1 - 2 g/die gegeben und gelegentlich wurde die Pyrimethamin (Daraprim)-Behandlung nur über 5 Tage fortgeführt.

Die Kur wurde im allgemeinen gut vertragen. Eine zuweilen auftretende Übelkeit nach der Gabe von Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) war mit Vomex A zu beherrschen.

Blutbildkontrollen vor und nach der Behandlung ergaben keinen Anhalt für eine Schädigung des erytho-, leuko- oder thrombopoetischen Systems.

Unsere Nachuntersuchungen wurden in etwa 4 - 6wöchigen Abständen durchgeführt. Wenn die Kur schon länger zurücklag, wurden auch die Kontrollen seltener vorgenommen. Aus äußeren Gründen gelang eine ganz regelmäßige Folge nicht immer.

Wir richteten unser Augenmerk dabei auf

1) subjektive Beschwerden, insbesondere Kopfschmerzen, Müdigkeit, allgemeine Abgeschlagenheit,

2) objektive klinische Befunde, wobei die Größe tastbarer Lymphknoten eine entscheidende Rolle spielte, sowie tastbare Vergrößerungen von Leber und Milz,

3) die Durchführung des Sabin-Feldman-Tests und der Toxoplasmose-Komplementbindungsreaktion. Diese serologischen Untersuchungen wurden im Robert-Koch-Institut vorgenommen(Wir danken Herrn Dr. Werner für die freundliche Durchführung der Untersuchungen).

Zur Durchführung der Tests haben wir Vollblut eingesandt, wobei wir darauf achteten, daß das entnommene Blut wenige Stunden später, längstens nach 24 Stunden das Robert-Koch-Institut erreichte. Bis dahin bewahrten wir es im Kühlschrank bei + 4°C auf.

Fall 1 (G. P.)

Ende Februar 1962 bemerkte die Mutter bei der damals 12-jährigen Patientin eine zunehmende Schwellung an der linken Halsseite. Als Umschläge und Einreibungen keine Besserung bewirkten, suchte die Mutter mit der Patientin einen Chirurgen auf, der am 21. 5. 1962 einen vergrößerten Lymphknoten exstirpierte.

Histologisch (Untersucher: Professor Dr. med. W. Maßhoff) fand sich ein reaktiv abgewandelter Lymphknoten mit starker Zellvermehrung aber erhaltener Struktur. In den Rindenknötchen mit vergrößerten Reaktionszentren zeigten sich reichlich große Retikulumzellen, teilweise mit phagozytierten, stark basophilen Körnchen. Die verbreiterten Markstränge enthielten Rundzellen und knötchenförmige, teilweise konfluierte Herde von epitheloiden Zellen.

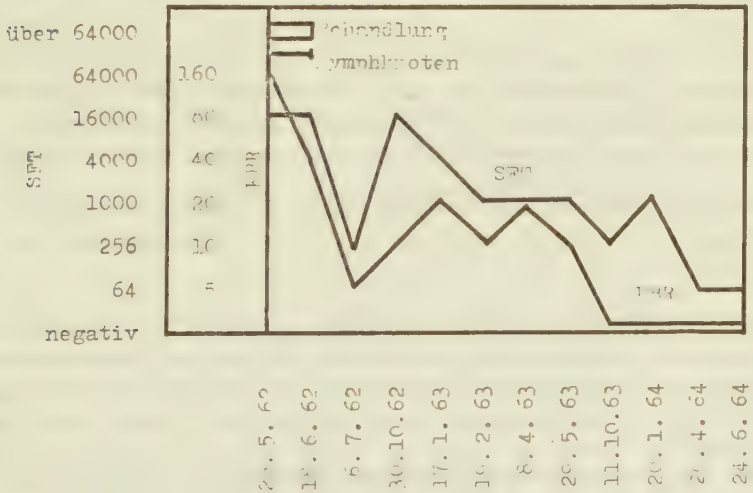
Diagnostisch wurde eine Lymphknotentoxoplasmose als sehr wahrscheinlich angesehen.

Serologisch ergab sich ein positiver Sabin-Feldman-Test mit einem Titer von 1:16000 und eine Komplementbindungsreaktion von 1:160 +++.

Bei der Krankenhausaufnahme zur Durchführung einer Toxoplasmosebehandlung am 28. 5. 62 wurden am hinteren Rand des M. sternocleidomastoideus und in der Leistenbeuge noch bohnengroße, auf der Unterlage gut verschiebliche, indolente Lymphknoten getastet. Leber und Milz waren nicht palpabel; in der Röntgenaufnahme der Thoraxorgane konnte ein auffälliger Befund nicht beobachtet werden, Im peripheren Blut fanden wir bei einer Leukozytenzahl von 5.200 bis 5.800/mm^2 eine relative Lymphozytose bis zu 63 %. Vereinzelt (bis zu 6 %) traten Lymphoidzellen auf. Der Toxoplasminhauttest verlief negativ. Die Diagnose einer Lymphknotentoxoplasmose ergab sich aus der gemeinsamen Berücksichtigung des klinischen und histologischen Bildes und den hohen Antikörpertitern. Sie wird weiterhin nachträglich durch den serologischen Verlauf bestätigt.

Unter der Behandlung mit insgesamt 375 mg Pyrimethamin(Daraprim), 19,5 g Sulfadimethoxin (Madribon) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) bildeten sich die vergrößerten Lymphknoten vollständig zurück.

In einer Beobachtungszeit von 2 Jahren sind Lymphknotenvergrößerungen nicht wieder aufgetreten. Es bestanden auch keine Kopfschmerzen. Die Komplementbindungsreaktion wurde nach einem Jahr negativ, der Sabin-Feldman-Test sank im Laufe des zweiten Jahres auf einen Titer von 1:64.



Titerverlaufskurve von Fall 1

Epikrise: Es handelt sich um eine akute Lymphknotentoxoplasmose, bei der sich die Lymphknotenvergrößerungen unter der Therapie zurückbildeten. Serologisch fand sich im Anschluß an die Therapie ein Titerabfall. Nach einem erneuten Anstieg kam es zu einem allmählichen, endgültigen Absinken der serologischen Werte.

Fall 2 (J. H.)

Im Sommer 1962 bemerkte der damals 18-jährige Patient eine umschriebene Schwellung am Hinterkopf, der er zunächst wenig Beachtung schenkte. Erst als im März 1963 zwei weitere Knoten im Bereich des Nackens auftraten, suchte er einen Arzt auf, der ihn mit dem Verdacht auf eine Lymphadenose zu uns einwies. Bei der Aufnahme am 8. 5. 63 war occipital rechts ein pflaumengroßer, im Cervicalis-profundus-Strang rechts zwei kirschengroße, nicht druckschmerzhafte, auf der Unterlage gut verschiebliche Lymphknoten zu tasten. Leber und Milz waren nicht vergrößert, die Temperaturen afebril.

Im peripheren Blut fand sich bei einer Leukozytenzahl von 5500 eine relative Lymphozytose von 46 % und eine deutliche Vermehrung mononukleärer Zellen. Auch im Sternalmark ließen sich mehrere Lymphomonozyten nachweisen. Für eine Leukose fand sich kein Anhalt.

Bilirubin und Serumlabilitätsproben waren im Bereich der Norm. Zur Klärung der Diagnose wurde am 15. 5. 63 ein Halslymphknoten exstirpiert.

Histologisch (Untersucher Prof. Dr. med. W. Maßhoff) fand sich eine homologe Hyperplasie der Rindenknötchen und der Markstränge bei erhaltener Struktur des Lymphknotens und eine knötchenförmige Proliferation von Retikulumzellen hauptsächlich im Mark, aber auch in der Rinde, teilweise mit epitheloidzellenartigem Aussehen. Die Lymphknotenkapsel wies Zeichen einer stellenweise recht starken uncharakteristischen Entzündung auf.

Bei der reaktiven Umwandlung des Lymphknotens wurde der Verdacht auf eine Lymphadenopathia toxoplasmotica ausgesprochen.

Serologisch ergab sich ein Wert von 1:16000 im Sabin-Feldman-Test. Die Komplementbindungsreaktion war 1:320 ++ positiv. Der Toxoplasmin-Hauttest zeigt ebenfalls ein positives Ergebnis. Die Paul Bunnell'sche Reaktion war dagegen negativ.

Unter der Behandlung mit insgesamt 525 mg Pyrimethamin (Daraprim), 128 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 12 g Tetracyolin (Achromycin P) bildeten sich die Lymphknoten vollständig zurück und sind in einer Beobachtungszeit von 17 Monaten nicht mehr aufgetreten. Unter Kopfschmerzen hatte der Patient nicht zu leiden.

Titerverlaufskurve von Fall 2

Epikrise: Es liegt eine akute Lymphknotentoxoplasmose vor, bei der sich die Lymphknotenvergrößerungen unter der Therapie zurückbildeten. Die serologischen Werte fielen nach einer vorübergehenden, therapiebedingten Titersenkung allmählich auf niedrige Titerstufen ab.

Fall 3 (E.H.)

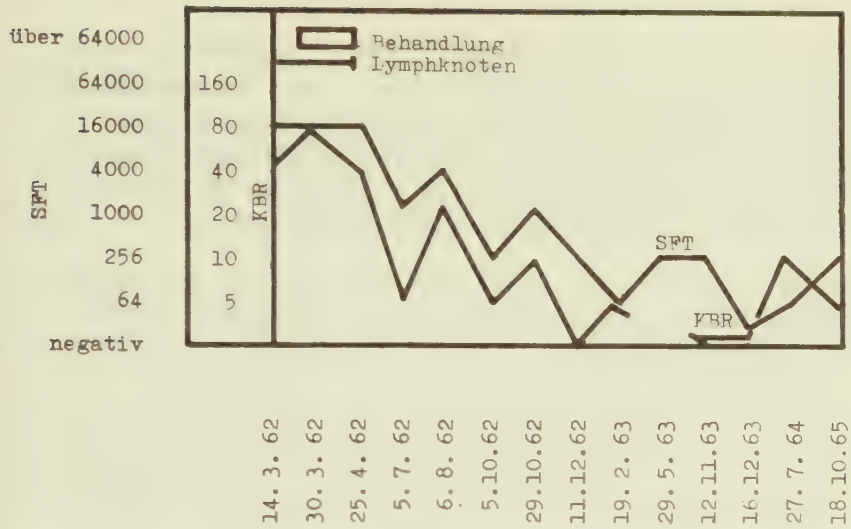
Im Herbst 1961 bemerkte die damals 57-jährige Patientin Lymphknotenschwellungen am Hals. Gleichzeitig fühlte sie sich matt und abgeschlagen und sie litt an Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit. Im folgenden halben Jahr nahm sie 5 kg an Gewicht ab.

Im März 1962 wurde außerhalb der Klinik ein Lymphknoten aus der linken Supraclaviculargrube entfernt und histologisch untersucht. Aufgrund des histologischen Bildes wurde eine Lymphadenopathia toxoplasmotica in Erwägung gezogen. Die serologischen Titer betrugen 1: 16000 im Sabin-Feldman-Test und 1:40 ++ im der Komplementbindungsreaktion.

Bei der Aufnahme am 30. 3. 62 waren hinter dem linken M. sternocleidomastoideus, in beiden Supraclaviculargruben und in beiden Leistenbeugen noch kirschengroße Lymphknoten tastbar. Abgesehen von einer ausgeprägten Osteochondrose zwischen C 5 und C 6 und zwischen C 6 und C 7 und einer relativen Harninkontinenz bei Descensus vaginae mit Cystocelenbildung fand sich kein weiterer pathologischer Befund. Leber und Milz waren nicht vergrößert, die Röntgenaufnahme der Thoraxorgane zeigte altersentsprechende Verhältnisse, im EKG war kein krankhafter Befund nachweisbar. Im peripheren Blut wurden bei einer Leukozytenzahl von 6 300 /mm^3 28 % Lymphozyten und 11 % lymphoide Zellen gezählt.

Unter der Behandlung mit insgesamt 375 mg Pyrimethamin (Daraprim), 112 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) bildeten sich die Lymphknoten vollständig zurück. Während der ersten Monate nach der Therapie klagte die Patientin über Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit.

Die Patientin besitzt einen Wellensittich, der nach Angabe des Veterinäramtes Zehlendorf einen Titer von 1:64 im Sabin-Feldman-Test und einen negativen Wert in der Komplementbindungsreaktion aufweist.



Titerverlaufskurve von Fall 3

Epikrise: Es handelt sich um eine akute Lymphknotentoxoplasmose, bei der die Behandlung eine vollständige Rückbildung der Lymphknotenvergrößerungen bewirkte. Eine therapiebedingte Titersenkung war nur in der Komplemtnbindungsreaktion zu beobachten, der Abfall im Sabin-Feldman-Test lag im Bereich der beginnenden Tendenz zum endgültigen Absinken der serologischen Titerwerte.

Fall 4 (C.P.)

Im Juni 1961 entdeckte die damals 26-jährige Patientin im Bereich des Nackens vereinzelt kirschengroße Lymphknoten. Der Sabin-Feldman-Test und die Toxoplasmose-Komplementbindungsreaktion war zu diesem Zeitpunkt negativ. Ein exstirpierter Lymphknoten zeigte histologisch eine unspezifische Lymphadenitis. Die Verordnung einer Penicillin-Kur brachte keine Besserung des Beschwerdebildes, vielmehr nahmen die Knoten an Größe zu.

Eine zweite serologische Untersuchung im November 1961 ergab einen positiven Sabin-Feldman-Test bei 1:1000 und eine positive Komplementbindungsreaktion bei 1:20. Dieser Titeranstieg von einem negativen Wert beweist die frische Toxoplasman-Infektion und macht den Zusammenhang mit der aufgetretenen Lymphknotenschwellung im höchsten Maße wahrscheinlich.

Bei der Aufnahme am 28. 12. 61 bestanden einzelne, kirschengroße Lymphknoten in der Regio nuchalis. Eine leicht vergrößerte Schilddrüse war palpabel. Leber und Milz ließen sich nicht tasten.

Im peripheren Blut bestand eine relative Lymphozytose von 46 % bei einer Leukozytenzahl von 5200. Es wurden 11 % Lymphoidzellen gezählt. Das Sternalmark war unauffällig, im EKG und in der Röntgenaufnahme des Thorax ergab sich kein krankhafter Befund.

Unter der Behandlung mit insgesamt 375 mg Pyrimethamin (Daraprim), 77 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 16 g Tetracyclin (Achromycin P) bildeten sich die Lymphknotenvergrößerungen zurück und sind in einer Beobachtungszeit von 4 Jahren nicht mehr aufgetreten.

	SFT	negativ	KBR	negativ
30. 5. 61				
14.11. 61		1:1000		1:10 +++
29.12. 61		1:4000		1:20 ++
16. 1. 62		1:16		
27. 8. 62		1:256		1:10 ++
24. 9. 62		1:1000		negativ
10. 7. 63		1:256		negativ
20. 4. 64		1:256		negativ
9. 2. 65		1:16		negativ
8. 4. 65		1:16		negativ

Epikrise: Es handelt sich um eine akute Lymphknotentoxoplasmose, bei der es unter der Behandlung zu einer prompten Rückbildung der Lymphknoten kam. Serologisch zeigte sich eine Titersenkung unmittelbar im Anschluß an die Therapie, gefolgt von einem erneuten Anstieg und einer schließlich endgültigen Titersenkung.

Fall 5 (M. W.)

Am 1. 8. 1962 suchte die damals 24-jährige Patientin die Universitäts-Zahn- und Kieferklinik auf, da sich innerhalb von 4 Wochen eine hühnereigroße Schwellung unter dem Kinn gebildet hatte. Dort wurde ein submentaler Lymphknoten exstirpiert.

Histologisch (Untersucher Prof. Dr. med. W. Maßhoff) fand sich ein reaktiv abgewandelter Lymphknoten. Die Struktur war erhalten, in den vergrößerten Rindenknötchen mit ihren großen Reaktionszentren traten zahlreiche, Kerntrümmer phagocytierende Retikulumzellen auf. In den Marksträngen waren viele knötchenförmige, reticulumzellige Proliferate entstanden. Diese Reticulumzellen waren vielgestaltig, besaßen ein ziemlich stark färbbares Zytoplasma und verhältnismäßig große Kerne. In den Rand- und Intermediärsinus fanden sich lebhaft gewucherte Reticulumzellen und Endothelien. Außerdem war eine chronische Perilymphadenitis nachweisbar. Der Befund wurde für eine Lymphadenopathia toxoplasmotica in höchstem Maße verdächtig gehalten.

Im Sabin-Feldman-Test war ein Titeranstieg von 1:16000 auf 1:128000 zu beobachten, die Komplementbindungsreaktion war 1:80 ++ und 1:160 ++ positiv.

Bei der Aufnahme am 3. 1. 63 ließen sich cervical, axillär und inguinal noch mehrere bohnen- bis kirschengroße, indolente, auf der Unterlage gut verschiebliche Lymphknoten tasten. Leber und Milz waren nicht palpabel.

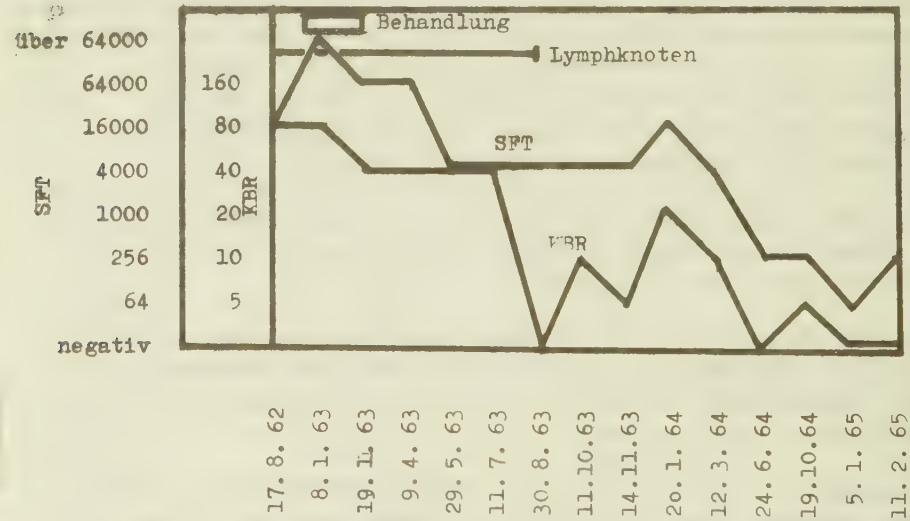
Im peripheren Blut fand sich bei einer Leukozytenzahl von 5400 eine relative Lymphozytose von 54 % Lymphozyten. Die Röntgenaufnahme des Thorax war auffällig. Im EKG fand sich kein krankhafter Befund. Der Toxoplasmin-Hauttest war positiv.

Unter der Behandlung mit insgesamt 525 mg Pyrimethamin (Daraprim), 128 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) war eine Verkleinerung der Lymphknoten zunächst nicht zu beobachten. Diese waren vielmehr noch 7 Monate

lang tastbar. Zu dieser Zeit war das Allgemeinbefinden erheblich beeinträchtigt, insbesondere litt die Patientin unter erheblichen Stirnkopfschmerzen. Die Lymphknoten verkleinerten sich jedoch allmählich ohne weitere Therapie und waren nach 8 Monaten nicht mehr palpabel.

Serologisch war in dieser Zeit ein Titerabfall auf 1:4000 im Sabin-Feldman-Test und 1:40 +++ in der Komplementbindungsreaktion zu beobachten. Nach einem weiteren Jahr betrugen die Werte nur noch 1:256 (SFT) und negativ (KBR).

Die Patientin gibt an, weder Tierkontakt gehabt zu haben, noch rohes Schabefleisch zu essen. Vielmehr habe sie häufig rohe Milch getrunken.



Titerverlaufskurve von Fall 5

Epikrise: Es handelt sich um eine akute Lymphknotentoxoplasmose. Ein Einfluß der Behandlung auf die Lymphknotenvergrößerungen konnte nicht beobachtet werden. Ebenso blieb eine therapiebedingte Titersenkung aus. Die allmähliche Rückbildung der Lymphknoten und das langsame Absinken der Titerwerte entspricht vielmehr dem Verlauf einer unbehandelten, akuten Lymphknotentoxoplasmose.

Fall 6 (M. E.)

Am 8. 7. 1963 bemerkte der damals 23-jährige Patient Schwellungen hinter beiden Ohren. In der folgenden Woche traten auch Knoten im Bereich des Nackens auf. Gleichzeitig bestanden geringfügige Schluckbeschwerden. Er suchte seinen Hausarzt auf, der ihn mit dem Verdacht auf eine infektiöse Mononukleose zu uns einwies.

Bei der Aufnahme am 19. 7. 63 waren retroauricular, im Cervicalis-profundus-Strang, nuchal, axillär und inguinal beiderseits bohnen- bis kirschengroße, leicht druckschmerzhafte, auf der Unterlage gut verschiebliche Lymphknoten tastbar. Der Rachenring war leicht gerötet, die linke Tonsille etwas vergrößert. Leber und Milz ließen sich nicht tasten. Die Temperaturen blieben afebril.

Im peripheren Blut fand sich bei einer Leukozytenzahl von 5500 eine relative Lymphozytose von 56 % Lymphozyten sowie 8 lymphoide Zellen. Im Sternalmark zeigten sich zahlreiche, kleine lymphoide Retikulumzellen, Lymphozyten und lymphomonocytoide Zellen.

Die Hiluslymphknoten waren im Röntgenbild nicht vergrößert, das EKG ergab keinen krankhaften Befund.

Die Paul Bunnel'sche Reaktion blieb bei wiederholten Untersuchungen negativ. Dagegen war der Sabin-Feldman-Test in einer Verdünnung von 1:16000 positiv, in der Komplementbindungsreaktion war ein Titeranstieg von 1:10 auf 1:160 zu beobachten.

Am 30. 7. 63 wurde an der rechten Halsseite ein Lymphknoten excidiert. Histologisch (Untersucher Prof. Dr. med. W. Maßhoff) fand sich ein Lymphknoten mit erhaltener Struktur und einer sehr deutlich ausgeprägten reaktiven Umwandlung. Die Rindenknötchen waren sämtlich vergrößert, in den Marksträngen trat eine Aktivierung und Proliferation der Reticulumzellen zutage, die sich langsam auch auf das lymphoreticuläre Gewebe der Rinde ausbreitete. In den Rand- und Intermediärsinus befanden sich gewucherte Retikulum- und Endothelzellen, außerdem freie kleine Lymphozyten. In der Lymphknotenkapsel fand sich eine mäßig starke, diffuse, chronische entzündliche Infiltration.

Die charakteristische, herdförmige, retikulumzellige Proliferation wurde zwar vermißt, jedoch unter Berücksichtigung der serologischen Ergebnisse eine Lymphknotentoxoplasmose durchaus für möglich gehalten. Der weitere serologische Verlauf spricht ebenfalls ganz in diesem Sinne, so daß an der Diagnose einer Lymphknotentoxoplasmose nicht zu zweifeln ist.

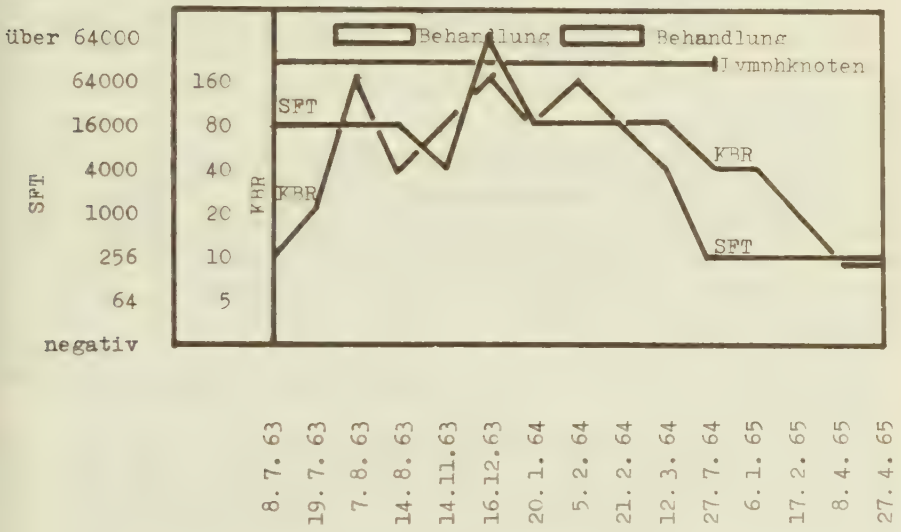
Unter der Therapie mit insgesamt 525 mg Pyrimethamin (Daraprim), 128 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) war eine geringfügige Verkleinerung der Lymphknoten zu beobachten. Am 21. 8. 63 wurde der Patient entlassen.

Im November 1963 war neben den bereits bestehenden Lymphomen ein neu aufgetretener, druckschmerzhafter Lymphknoten von Kirschengröße rechts axillär zu tasten. Außerdem klagte der Patient über Müdigkeit und Krankheitsgefühl. Im Dezember 1963 vergrößerte sich ein weiterer retroauriculär gelegener Lymphknoten. Der Sabin-Feldman-Test stieg in dieser Zeit auf 1:256000 an.

Vom 4. 2. 64 bis zum 3. 3. 64 wurde der Patient erneut stationär aufgenommen. Neben den bekannten Lymphknotenvergrößerungen wurde eine geringe Lebervergrößerung festgestellt. Das Bilirubin im Serum war jedoch mit 0,5 mg% nicht erhöht und die Transaminasen im Bereich der Norm.

Im histologischen Bild des bei der Leberblindpunktion gewonnenen Gewebes (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Gerhartz) fand sich vereinzelt in den Glissonschen Feldern hier und da eine geringe lymphocytäre Infiltration, im übrigen kein pathologischer Befund. Zur Annahme einer Leberbeteiligung konnten wir uns nach den vorliegenden Befunden nicht entschließen. Wir behandelten erneut mit insgesamt 525 mg Pyrimethamin (Daraprim), 128 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) und konnten einen Rückgang der Lymphknotenvergrößerungen beobachten. Bei der Entlassung waren nur noch bohnengroße

Lymphknoten cervical rechts zu tasten, die sich im Laufe von 4 Monaten ebenfalls zurückbildeten. In dieser Zeit sank der Titer im Sabin-Feldman-Test von 1:16000 auf 1:256, die Titer in der Komplementbindungsreaktion betrugen 1:160 und 1:40. Nach einem weiteren Jahr waren die Werte mit 1:256 (SFT und 1:10 ++ positiv.



Titerverlaufskurve von Fall 6

Epikrise: Es handelt sich um eine akute Lymphknotentoxoplasmose, bei der die Therapie zwar zunächst eine Verkleinerung der Lymphknoten und eine leichte Titersenkung bewirkte. Sie konnte aber nicht verhindern, daß nach Beendigung der Behandlung neue Lymphknoten sich vergrößerten, die Titerwerte wieder anstiegen und erst jetzt ihren Höhepunkt erreichten. Die zweite Kur bewirkte zwar wiederum einen gewissen Rückgang der Lymphknotenvergrößerungen, aber keine vollständige Rückbildung. Auf die serologischen Titer war ein Einfluß der zweiten Behandlung nicht mit Sicherheit festzustellen. Vielmehr nahm eine schon vor

der Therapie sich anbahnende Titersenkung nach der Kur ihren allmählichen Fortgang. Ein geringer klinisch und serologisch sich abzeichnender Einfluß war also bei der ersten Behandlung, ein kleiner klinisch sichtbarer Erfolg auch bei der zweiten Kur zu verzeichnen. Die Therapie konnte aber weder die Symptome beseitigen, noch das Fortschreiten der Erkrankung zu einem gewissen Höhepunkt verhindern.

Fall 7 (H.N.)

Im September 1961 suchte der damals 24-jährige Patient seinen Hausarzt auf, da er eine schmerzhafte Schwellung in der linken Achselhöhle bemerkte. Dieser fand einen pflaumengroßen Lymphknoten in der linken Axilla sowie zwei ebenso große Knoten in der linken Leistenbeuge und veranlaßte die Probeexstirpation des Achsellymphknotens.

Histologisch (Untersucher: Dr. med. habil. Schaetz) zeigte sich eine herdförmige Proliferation reticulärer Elemente zu kleinen Reticulumzellknötchen. In der fibrös verdickten Kapsel fand sich eine starke, gemischtzellige Infiltration. Im lymphatischen Parenchym fiden die blass gefärbten Kerne, leere Kernmembranen und Kernzerfallsprodukte auf.

Die Lymphknoten verkleinerten sich in den folgenden Monaten ohne Behandlung.

Im Januar 1962 traten plötzlich auch Lymphknotenvergrößerungen hinter beiden Ohren, in der rechten Axilla und in der rechten Leistenbeuge auf. Gleichzeitig bemerkte der Patient "rote Punkte" am ganzen Körper, die nach 4 - 5 Tagen spontan wieder verschwanden. Der Hausarzt riet zu einer erneuten Lymphknotenexcision.

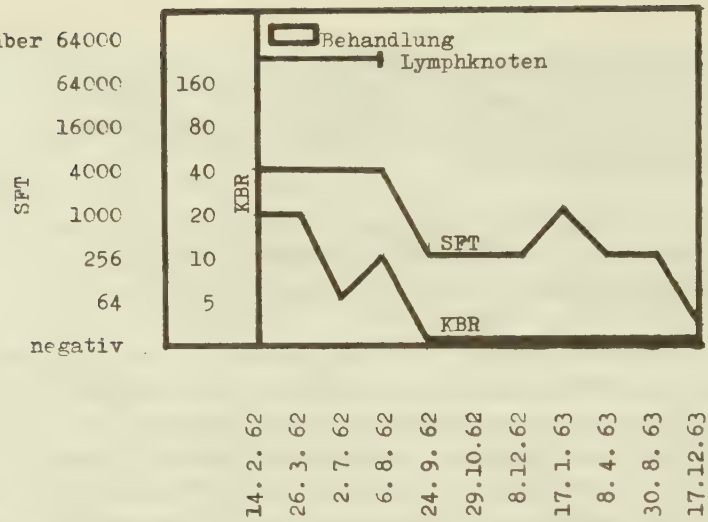
Histologisch (Untersucher: Prof. Roth) war eine allgemeine, mäßig starke Wucherung von Reticulumzellen, vielfach mit etwas eosinophilem Protoplasma nachweisbar. Wegen des Fehlens der

tingiblen Körperchen wurde am ehesten an eine unspezifische entzündliche Reaktion gedacht, jedoch ließ sich die Toxoplasmose nicht sicher ausschließen. Differentialdiagnostisch wurde eine Reticulose erwogen.

Die daraufhin durchgeführte serologische Untersuchung ergab einen Wert von 1:4000 im Sabin-Feldman-Test und eine positive Komplementbindungsreaktion in einer Verdünnung von 1:20.

Am 7. 3. 62 wurde der Patient zur Toxoplasmose-Kur in der Klinik aufgenommen. Im letzten halben Jahr hatte er sich schwach gefühlt und er nahm in dieser Zeit 5 kg an Gewicht ab.
Bei der Aufnahme waren cervical, axillär und inguinal kirschgroße Lymphknoten tastbar. Die Leber war am Rippenbogen, die Milz bei tiefer Inspiration tastbar. Im Blutbild zeigte sich bei einer Leukozytenzahl von 7600 eine relative Lymphozytose von 61 % Lymphozyten. Es wurden 11 % lymphoide Zellen gezählt. Das Sternalmark war unauffällig, die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane und das EKG ergaben keinen krankhaften Befund.

Unter der Behandlung mit insgesamt 375 mg Pyrimethamin (Daraprim), 126 g Sulfathelamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) konnte eine Verkleinerung der Lymphknoten zunächst nicht beobachtet werden. Vielmehr bildeten sich die Lymphknotenvergrößerungen erst allmählich im Laufe von 5 Monaten zurück. Sie sind in einer Beobachtungszeit von 3 Jahren nicht wieder aufgetreten. In den ersten 5 Monaten nach der Kur fühlte sich der Patient noch schwach und psychisch außerordentlich unruhig. Kopfschmerzen traten nicht auf. Gleichzeitig sank der Titer im Sabin-Feldman-Test auf 1:256 und in der Komplementbindungsreaktion auf negative Werte ab. Aufgrund des histologischen Bildes und unter gleichzeitiger Berücksichtigung des klinischen und serologischen Verlaufs halten wir die Diagnose einer Lymphknotentoxoplasmose für gesichert.



Titerverlaufskurve von Fall 7

Epikrise: Es handelt sich um eine akute Lymphknotentoxoplasmose, bei der sich weder klinisch noch serologisch ein eindeutiger Einfluß der Therapie zeigen ließ.

Fall 8 (H.W.)

Im September 1964 fiel dem damals 27-jährigen Studenten eine Halslymphknotenvergrößerung auf, der er zunächst keine Beachtung schenkte. Ende Mai 1965 beobachtete er einen weiteren Knoten an der rechten Halsseite. Gleichzeitig litt er unter Kopfschmerzen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Konzentrations- und Leistungsschwäche. Am 16. 7. 65 suchte er schließlich den Arzt auf. Die serologischen Untersuchungen ergaben einen Titer von 1:16000 im Sabin-Feldman-Test und einen Wert von 1:40 ++ in der Komplementbindungsreaktion.

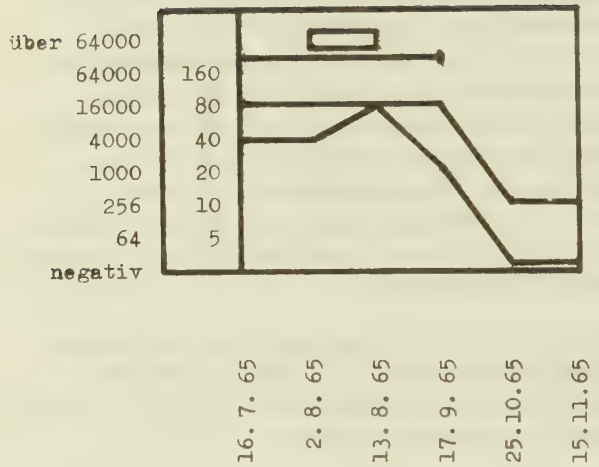
Am 30. 7. 65 wurde der Patient stationär aufgenommen. Nuchal rechts war ein kirschengroßer, nicht druckschmerzhafter, gut verschieblicher Lymphknoten tastbar, axillär und inguinal fanden

sich vereinzelt erbsengroße Lymphknoten. Der untere Leberrand war in der Medioclavicularlinie 2 cm unter dem Rippenbogen tastbar, die Milz war nicht vergrößert. An der rechten Rachenwand fand sich ein erbsengroßer Tumor, der sich nach seiner Excision als gutartiges papilläres Fibroepitheliom herausstellte. Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane ergab keinen krankhaften Befund. Im EKG fanden sich Zeichen einer rechtsventriculären Erregungsausbreitungsstörung. Das weiße Blutbild zeigte eine Lymphozytose von 47 % bei einer Leukozytenzahl von 4400/mm^3. Der Toxoplasmin-Hauttest war positiv.

Der vergrößerte nuchale Lymphknoten wurde excidiert und histologisch untersucht (Untersucher: Prof. Dr. med. W. Maßhoff). Es zeigte sich eine reaktive Abwandlung und es wurde der Verdacht auf das Vorliegen einer Toxoplasmose geäußert.

Die Behandlung wurde mit insgesamt 525 mg Pyrimethamin (Daraprim), 64 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal), 28 g Sulfadiazin und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) durchgeführt. Zum Umsetzen von Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) auf Sulfadiazin kam es am 10. Behandlungstag, als während der Tropfinfusion ein Asthmananfall auftrat, der als allergische Reaktion gedeutet wurde. Anamnestisch war bei dem Patienten ein Bronchialasthma bekannt, das seit einer Korrektur der Nasenscheidewand und der Beseitigung von Nasenpolypen vor 7 Jahren nicht mehr aufgetreten war.

Die Therapie führte nicht zu einer vollständigen Rückbildung der Lymphknotenvergrößerungen. Vielmehr kam es sogar unter der Behandlung zu einer neuen axillären Lymphknotenschwellung. Nach der Therapie waren noch 4 Wochen lang vergrößerte Lymphknoten tastbar und in den ersten 2 Monaten nach der Behandlung war das Allgemeinbefinden des Patienten noch erheblich beeinträchtigt. Er litt unter Kopfschmerzen, allgemeiner Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche. Mit dem Abklingen der klinischen Erscheinungen fielen auch die serologischen Titerwerte auf niedrige Stufen ab.



Titerverlaufskurve von Fall 8

Epikrise: Es handelt sich um eine akute Lymphknotentoxoplasmose, bei der ein eindeutiger Therapieeffekt nicht festgestellt werden konnte.

Fall 9 (H. G.)

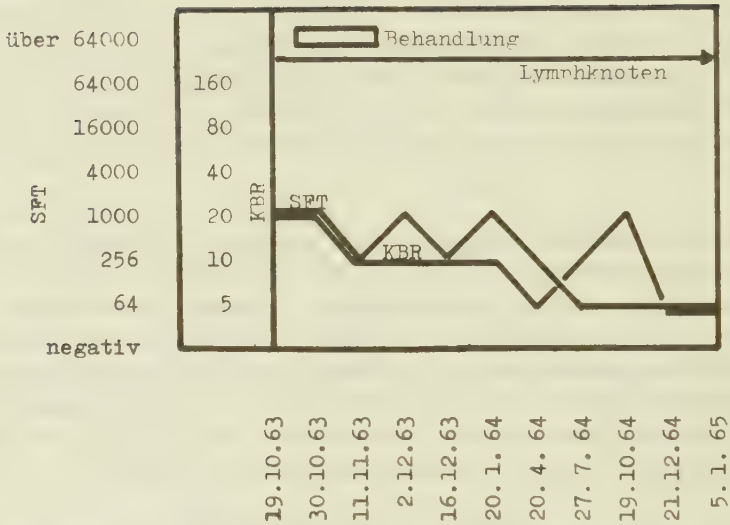
Nachdem sie 4 Jahre lang rezidivierende Lymphknotenschwellungen im Bereich des Halses gehabt hatte, suchte die damals 32-jährige Patientin auf Anraten ihres Hausarztes die Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik auf. Dort wurden im Oktober 1963 zwei neu aufgetretene, rechtsseitige praeauriculäre Lymphknoten entfernt.

Histologisch (Untersucher Professor Dr. med. W. Maßhoff) fand sich ein reaktiv abgewandelter Lymphknoten mit Vermehrung von kleinen und mittelgroßen Rundzellen in den Marksträngen und in der Rinde. Innerhalb der Rundzellenhyperplasie sah man eine erhebliche Aktivierung und Proliferation der Retikulumzellen. Diese Zellen waren groß, sehr reich an stark färbbarem Zytoplasma und besaßen meist große, helle Kerne. Manchmal waren

diese Zellen zu kleinen Knötchen angeordnet. In einigen Zellen dieser Art traten kleinste, basophile Körperchen auf, die den starken Verdacht auf Toxoplasmen erweckten. Der Sabin-Feldman-Test war in einer Verdünnung von 1:1000 positiv, die Komplementbindungsreaktion betrug 1:20 ++++. Die Patientin wurde am 25. 10. 65 zur Durchführung einer Toxoplasmose-Behandlung zu uns eingewiesen.

Bei der Aufnahme waren hinter dem rechten M. sternocleidomastoideus noch kirschengroße, gut abgrenzbare, auf der Unterlage gut verschiebliche, leicht druckschmerzhafte Lymphknoten zu tasten. Die Leber war nicht vergrößert, die Milz stieß bei tiefer Inspiration an. Die Röntgenaufnahme des Thorax und das EKG zeigten keinen krankhaften Befund. Im Blutbild fand sich bei einer Leukozytenzahl von 5500 eine relative Lymphozytose von 55 % und eine Eosinophilie von 10 %. Der Toxoplasmin-Hauttest war positiv.

Wir behandelten mit insgesamt 525 mg Pyrimethamin (Daraprim), 128 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 12 g Tetracylin (Achromycin P). Eine Verkleinerung der Lymphknoten war zwar zunächst zu beobachten, jedoch nahmen sie nach der Entlassung wieder an Größe zu. 2 Monate nach der Behandlung war ein pflaumengroßer Lymphknoten unterhalb des rechten Ohrläppchens tastbar. Innerhalb der folgenden 2 Jahre verkleinerte sich dieser Knoten nur wenig. Er hat deutlich an Konsistenz zugenommen, ist aber nicht mit der Umgebung verbacken. Eine leichte Druckschmerzhaftigkeit besteht noch immer.



Titerverlaufskurve von Fall 9

Epikrise: Es handelt sich um eine chronische Lymphknotentoxoplasmose mit einer 4-jährigen Anamnese. Die Therapie hatte weder klinisch noch serologisch einen eindeutigen Einfluß.

Fall 10 (J. W.)

Dem damals 16-jährigen Maschinenschlosserlehrling fiel erstmals im März 1961 eine Schwellung in der rechten Achselhöhle auf. Bei einer poliklinischen Untersuchung wurde ein kirschengroßer, axillärer Lymphknoten getastet und die Excision angeraten.

Histologisch (Untersucher Prof. Dr. med. W. Maßhoff) ergab sich eine reaktive Umwandlung des Lymphknotens. Rinde und Mark besaßen vermehrte und vergrößerte Follikel, in den Marksträngen war eine beträchtliche Zunahme von Retikulumzellen zu beobachten, häufig in Form kleiner reticulumzelliger Knötchen. Die Ret.Zellen besaßen eine

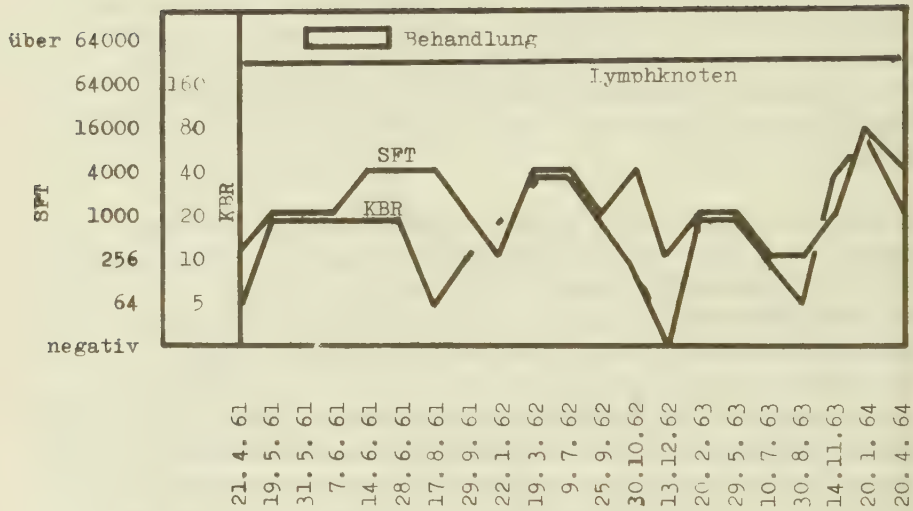
großen, leicht

eosinophil gefärbten Plasmahof. Gleichartige, reticulumzellige Proliferate fanden sich auch in den Reaktionszentren, in denen auch Reticulumzellen mit eingeschlossenen Kerntrümmern auftraten. Im gesamten Stützgewebe zeigte sich eine diffuse, aus Lymphozyten und Plasmazellen bestehende, entzündliche Infiltration.

Diagnostisch wurde eine Lymphknotentoxoplasmose in Erwägung gezogen. Der Sabin-Feldman-Test war zu dieser Zeit 1:256 positiv, die Komplementbindungsreaktion betrug 1:5 ++++.
Bei der Aufnahme am 29. 5. 61 waren an der linken Halsseite bohnen- bis kirschengroße, gut verschiebliche, indolente Lymphknoten tastbar. Der untere Leberrand war in der Medioclavicularlinie 4 cm unterhalb des Rippenbogens, die Milz am Rippenbogen palpabel. Die Röntgenuntersuchung des Thorax erbrachte keinen krankhaften Befund. Das Differentialblutbild zeigte eine relative Lymphozytose von 53 % bei einer Leukozytenzahl von 4500.

Unter der Behandlung mit insgesamt 375 mg Pyrimethamin (Daraprim), 106 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) war nur eine geringfügige Verkleinerung der Lymphknoten zu beobachten. In einer Beobachtungszeit von 3 Jahren sind bohnengroße, indolente Lymphknoten submandibulär rechts und axillär links tastbar geblieben. Allmählich nahmen die Knoten eine derbe Konsistenz an. Die Lebervergrößerung bildete sich innerhalb eines Jahres vollständig zurück, die Milz war bereits bei der Entlassung am 20. 6. 61 nicht mehr tastbar.

Die serologischen Titer haben während der 3 Jahre keine deutliche Änderung erfahren. Sie sind vielmehr mit einigen Schwankungen bei einem Wert von 1:1000 im Sabin-Feldman-Test und 1:20 in der Komplementbindungsreaktion geblieben.



Titerverlaufskurve von Fall 10

Epikrise: Es handelt sich um eine chronische Lymphknotentoxoplasmose, bei der ein eindeutiger Einfluß der Therapie nicht festgestellt werden konnte. In einer Beobachtungszeit von 3 Jahren kam es weder zu einer Rückbildung der Lymphknotenvergrößerungen noch zu einem endgültigen Absinken der serologischen Titerwerte.

Fall 11 (I. W.)

Anfang Juli 1961 entdeckte die damals 17-jährige Patientin in der linken Achselhöhle einen vergrößerten Lymphknoten. Dieser Knoten wurde am 15. 7. 61 excidiert und histologisch untersucht (Untersucher: Prof. Dr. med. W. Maßhoff). Es zeigte sich eine sehr auffällige reaktive Abwandlung des Lymphknotens. Der stark vergrößerte Knoten besaß sehr große

unscharf gezeichnete Follikel, die in der Rinde und im Mark auftraten, sehr große Reaktionszentren auf-wiesen sowie massenhaft Mitosen zeigten. In diesen Zentren sah man außerdem auffällig viele, große Retikulumzellen mit phagozytierten Kerntrümmern. Daneben traten hier wie auch in den zellvermehrten Marksträngen knötchenförmige Proliferate von zytoplasmareichen und großkernigen Retikulumzellen auf. In den Marksträngen fanden sich neben kleinen Lymphozyten sehr viele, große Rundzellen, freie Retikulumzellen und Plasmazellen. Kapsel und Gerüst des Lymphknotens zeigten eine starke, chronisch entzündliche Infiltration.

Dieser Befund ließ in erster Linie an eine Lymphadenopathia toxoplasmotica denken.

Serologisch ergab sich ein Titeranstieg von zunächst negativen Werten im Sabin-Feldman-Test und in der Komplementbindungsreaktion auf Titer von 1:4000 (SFT) und 1: 10 +++ (KBR).

Bei der Aufnahme am 4. 9. 61 waren am linken Kieferwinkel, supraclaviculär und axillär links und inguinal beiderseits kirschengroße, gut verschiebliche, indolente Lymphknoten tastbar. Leber und Milz waren am Rippenbogen palpabel.
Im peripheren Blut bestand eine relative Lymphozytose von 42 % bei einer Leukozytenzahl von 6200. Es fanden sich einige lymphoide Zellen.

Im EKG und in der Röntgenaufnahme des Thorax ließ sich kein krankhafter Befund feststellen.

Bei der Patientin ist eine doppelseitige, kongenitale Hydronephrose bekannt, derentwegen sie sich in ständiger urologischer Behandlung befindet.

Unter der Behandlung mit insgesamt 375 mg Pyrimethamin (Daraprim), 19,5 g Sulfadimethoxin (Madribon) und 5 g Supramycin bildeten sich die Halslymphknotenvergrößerungen zurück. Die axillären und inguinalen Lymphknoten waren jedoch weiterhin tastbar und haben sich in einer Beobachtungszeit von über 2 Jahren nicht zurückgebildet.

	SFT	KBR
5. 9. 61	negativ	negativ
20. 9. 61	1:4000	1:10 +++
6. 7. 62	1:64	1:5 ++
6. 8. 62	1:1000	1:10 +++
4.10. 62	1:256	negativ
25.10. 62	1:1000	negativ
29. 5. 63	1:256	1:10 ++
20. 1. 64	1:1000	1:20 +++

Epikrise: Es handelt sich um eine chronische Lymphknotentoxoplasmose, bei der die Behandlung zwar die Rückbildung eines Teiles der Lymphknotenvergrößerungen bewirkte, sie konnte jedoch das weitere Bestehen von Lymphknotenvergrößerungen und mittleren Titerwerten im Sabin-Feldman-Test und in der Komplementbindungsreaktion nicht verhindern.

Fall 12 (E. V.)

Anfang März 1961 spürte der 19-jährige Schüler druckschmerzhafte Knoten im Bereich des Nackens. Er litt außerdem seit dieser Zeit unter allgemeiner Abgeschlagenheit, Schwindelgefühl und Konzentrationsschwäche. Es wurden subfebrile Temperaturen gemessen. Der Patient wurde unter der Diagnose einer infektiösen Mononukleose zu uns eingewiesen.

Bei der Aufnahme am 25. 4. 61 waren am Kieferwinkel, im Bereich

des Nackens, in den Achselhöhlen und in den Leistenbeugen kirschengroße Lymphknoten zu tasten. Leber und Milz waren etwa 2 cm unterhalb des Rippenbogens tastbar. Die Röntgenaufnahme der Thoraxorgane und das EKG erbrachten keinen krankhaften Befund. Im weißen Blutbild fanden sich 8400 Leukozyten, davon 33 % Lymphozyten und einige Lymphoidzellen. Es bestanden subfebrile Temperaturen. Im Sternalpunktat ließen sich für eine infektiöse Mononukleose charakteristische Veränderungen nicht nachweisen. Es fand sich lediglich eine graue und plasmazelluläre Hyperplasie des Knochenmarks. Die Paul Bunnel'sche Reaktion war negativ.

Histologisch (Untersucher: Prof. Dr. med. W. Maßhoff) fand sich in einem excidierten Lymphknoten eine sehr beträchtliche reaktive Umwandlung bei erhaltener Struktur. Die Rindenknötchen waren vermehrt und vergrößert, außerdem traten auch Knötchen in den Marksträngen auf. In den Marksträngen zeigte sich eine beachtliche reticulumzellige Wucherung, wobei knötchenförmige Proliferate entstanden waren. Das gesamte Trabekelgerüst war von Rundzellen infiltriert. Diagnostisch wurde eine Lymphadenopathia toxoplasmotica in Erwägung gezogen.

Der Sabin-Feldman-Test war mit einem Titer von 1: 4000 positiv, die Komplementbindungsreaktion betrug 1:40 +++.

Unter der Behandlung mit insgesamt 450 mg Pyrimethamin(Daraprim), 114 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 10 g Tetracyclin (Achromycin P) bildeten sich die Lymphknotenvergrößerungen und die Vergrößerung von Leber und Milz weitgehend zurück. Nur im Bereich des Nackens waren noch bohnengroße Lymphknoten zu tasten, die jedoch keine Druckschmerzhaftigkeit aufwiesen.

Aus äußeren Gründen waren regelmäßige Nachuntersuchungen bei dem Patienten nicht möglich. Bei einer Untersuchung am 8. 4. 1963 gab der junge Mann an, in der Zwischenzeit beschwerdefrei

gewesen zu sein. Am rechten Kieferwinkel und in der rechten Achselhöhle waren kirschengroße Lymphknoten tastbar. Leber und Milz waren nicht vergrößert. Der Sabin-Feldman-Test betrug 1:4000, die Komplementbindungsreaktion hatte einen Titer von 1:20 ++++.

	SFT	KBR
16. 5. 61	1:4000	1:40 +++
7. 6. 61	1:1000	1:40 +++
12. 6. 61	1:256	1:40 ++++
8. 4. 63	1:4000	1:20 ++++

Epikrise: Es handelt sich um eine Lymphknotentoxoplasmose, bei der das Bestehen von Lymphknotenvergrößerungen und mittleren serologischen Titerwerten 2 Jahre nach der Behandlung den Verdacht erwecken, daß die Infektion chronisch geworden ist.

Fall 13 (H. D.)

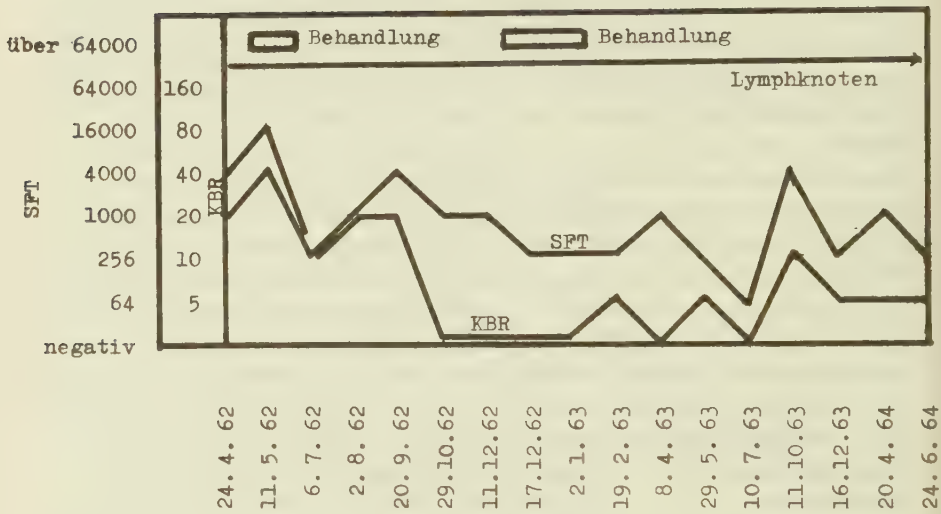
Im März 1961 trat bei der damals 13-jährigen Patientin eine Lymphknotenschwellung in der linken Axilla auf, die sich rasch vergrößerte. Am 27. 3. 61 wurde der Lymphknoten außerhalb der Klinik exstirpiert und histologisch untersucht. Der Befund ließ am ehesten an eine Lymphknotentoxoplasmose denken.

Eine Behandlung wurde zunächst nicht durchgeführt. Die Patientin kam erst am 10. 5. 62 zu uns zur Toxoplasmose-Kur als auch Lymphknotenschwellungen in Bereich des Halses aufgetreten waren.

Bei der Aufnahme waren am Kieferwinkel und hinter dem M. sternocleidomastoideus bohnengroße, in der rechten Leistenbeuge kirschengroße, nicht druckschmerzhafte, gut verschiebliche Lymphknoten zu tasten. Die Achselhöhlen waren frei. Leber und Milz waren nicht palpabel. Das Blutbild war bis auf das Auftreten einiger Lymphoidzellen unauffällig. In

der Röntgenaufnahme des Thorax und im EKG ergab sich kein krankhafter Befund. Der Toxoplasmin-Hauttest war positiv. Unter der Behandlung mit insgesamt 375 mg Pyrimethamin (Daraprim), 128 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) war eine Verkleinerung der Lymphknoten zu beobachten, jedoch blieben sie weiterhin tastbar. Nach Beendigung der Behandlung trat außerdem eine Lymphknotenvergrößerung in der rechten Axilla auf, die sich nach 3 Monaten ohne Therapie wieder zurückbildete. Die Patientin litt in dieser Zeit unter Kopfschmerzen. Während einer Beobachtungszeit von 2 Jahren waren unverändert submandibulär rechts ein kirschengroßer, links ein bohnengroßer Lymphknoten tastbar. Beide Knoten nahmen allmählich eine derbe Konsistenz an.

Eine zweite Toxoplasmose-Kur vom 14. 12. 62 bis zum 4. 1. 63 brachte weder eine Verkleinerung der Lymphknoten noch eine Titeränderung.



Titerverlaufskurve von Fall 13

Epikrise: Es handelt sich um eine chronische Lymphknotentoxoplasmose, bei der ein anhaltender Einfluß der Behandlung nicht zu beobachten war. Zwar trat unter der Therapie eine Verkleinerung der Lymphknoten auf, jedoch konnte eine vollständige Rückbildung nicht erzielt werden. Ebensowenig wurde das Auftreten neuer Lymphknotenvergrößerungen verhindert. Eine sich zunächst anbahnende Titersenkung erwies sich als nur vorübergehende Entwicklungstendenz. In der Folgezeit war ein erneuter Titeranstieg zu beobachten.

Fall 14 (I. E.)

Nach einer bis dahin komplikationslos verlaufenen Schwangerschaft kam es bei der damals 20-jährigen Patientin am 20. 8. 62 zu einem vorzeitigen Blasensprung. Am 22. 8. 62 wurde sie von einem 3000 g schweren Kind entbunden. Als am Abend Temperaturen von 38,6°C auftraten, wurde unter der Annahme einer Endometritis Omnacillin gegeben. Nach 3-tägiger Behandlung stiegen die Temperaturen jedoch auf 40°C an und es traten Wortfindungsstörungen auf. Schließlich wurde die Patientin somnolent. Der am 28. 8. 62 hinzugezogene Neurologe stellte einen Meningismus fest und die Patientin wurde zu uns verlegt.

Bei der Aufnahme am 28. 8. 62 war die Patientin soporös. Sämtliche meningitischen Zeichen waren deutlich positiv. Die Muskeleigenreflexe ließen sich seitengleich auslösen, die Reflexe der Babinskigruppe waren negativ. Am Augenhintergrund sah man eine ödematöse Papille mit verwaschenen Grenzen, die nicht prominent war. Es bestand eine nicht eitrige Conjunctivitis und eine Angina lacunaris. An Herz und Lunge ließen sich keine krankhaften Befunde feststellen. Die Leber war am Rippenbogen tastbar, die Milz stieß bei tiefer Inspiration an. Lymphknoten waren nicht tastbar.

Im Liquor fanden sich bei einem Druck von 20 cm Wasser 1748/3 Zellen, davon 90 % Lymphozyten, Gesamteiweiß betrug 394 mg%, der Liqorzucker 66 mg% bei einem Blutzucker von 103 mg%.

Das Blutbild wies bei einer Leukozytenzahl von 6500 eine Linksverschiebung von 19 Stabkernigen und 3 Metamyelozyten auf.

Unter der Annahme einer Virusmeningitis wurde zunächst mit einem Virusstaticum (B 662) behandelt. Innerhalb von 5 Tagen entfieberte die Patientin. Allmählich hellte sich das Bewußtsein auf. Am 3. 9. 62 erkannte sie ihre Angehörigen wieder, am 5. 9. konnte sie auf einfache Fragen antworten. Es bestanden jedoch weiterhin Wortfindungsstörungen.

Wiederholte serologische Virusuntersuchungen blieben jedoch negativ. Die Untersuchungen auf Poliomyelitis, Coxsackie, Influenza, lymphocytäre Choriomeningitis, Mumps, Herpes simplex und die Paul Bunnel'sche Reaktion, ferner die Komplementbindungsreaktionen auf Listerien, Leptospiren, die Wassermann'sche Reaktion, mikroskopische und kulturelle Liquoruntersuchungen auf Tuberkelbakterien sowie bakteriologische und serologische Untersuchungen auf Erreger der TPE-Ruhr-Gruppe verliefen negativ. Ein Versuch, Pilze kulturell nachzuweisen, gelang nicht, der Antistreptolysintiter war nicht erhöht.

Dagegen wurde im Sabin-Feldman-Test ein Wert von 1:4000 am 28. 8. 62 und 1:16000 am 5. 9. 62 und ein Titer in der Komplementbindungsreaktion von 1:20 ++++ (29. 8.) und 1:10 ++++ (5. 9.) gefunden. Der Toxoplasmin-Hauttest war positiv. Im Liquor ließen sich allerdings weder mikroskopisch noch im Tierversuch Toxoplasmen nachweisen.

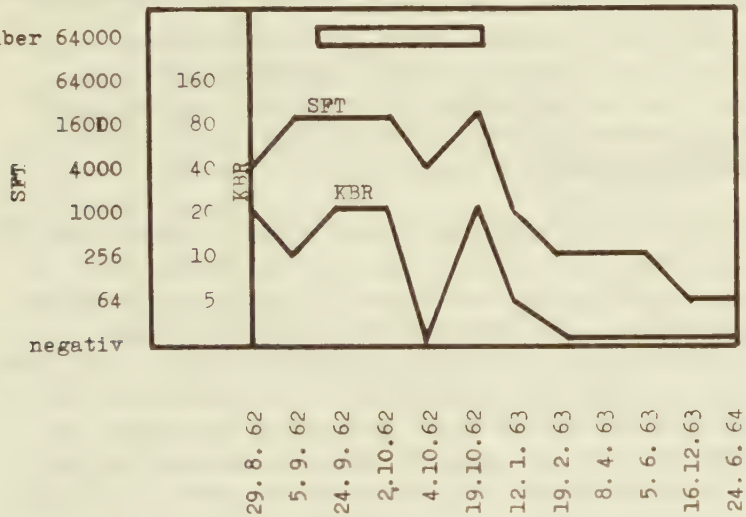
Nach Eintreffen dieser Ergebnisse wurde am 11. 9. 62 mit einer Pyrimethamin (Daraprim) - Sulfadimethoxin (Madribon) - Tetracyclin (Achromycin P)-Kur begonnen. Es wurden insgesamt 525 mg Pyrimethamin (Daraprim), 30 g Sulfadimethoxin (Madribon) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) gegeben.

Während der Behandlung war bei der Patientin eine weitgehende Rückbildung der Bewußtseinsstörung zu beobachten. Allmählich zeigte sie wieder logische Denkvorgänge, nahm Anteil an ihrer Umgebung und machte sich Gedanken über ihre Zukunft. Die Wortfindungsstörungen blieben jedoch weiterhin bestehen. Sie unterbrach sich öfters, weil ihr Wörter nicht einfielen und konnte gezeigte Gegenstände nicht benennen.

Im EEG fand sich am 26. 9. 62 neben einer Allgemeinschädigung stärkeren Grades eine deutliche Linksbetonung über den hinteren Temporallappenabschnitten. Im Liquor wurden am 20. 9. 62 nur noch 39/3 Zellen gezählt.

Die Wortfindungsstörungen bildeten sich nur außerordentlich langsam unter den ständigen, nach der Entlassung am 22. 10. 62 poliklinisch fortgeführten Sprech- und Leseübungen zurück. Immerhin kann die Patientin ihren Beruf als Kellnerin wieder ausüben. Nach Abklingen der akuten Meningoenzephalitis fielen auch die serologischen Titer deutlich wieder ab. Ein Jahr nach der Entlassung erreichte sie einen Wert von 1:64 im Sabin-Feldman-Test, nachdem schon vorher die Komplementbindungsreaktion negativ geworden war.

Das Kind, bei dessen Geburt es zur Ausbildung der Meningoenzephalitis gekommen war, hat sich in einer Beobachtungszeit von 2 Jahren körperlich und geistig völlig normal entwickelt.



Titerverlaufskurve von Fall 14

Epikrise: Es handelt sich um eine akute Meningoencephalitis toxoplasmotica, bei der es zu einer Defektheilung kam. Der guten Ausheilungstendenz der akuten entzündlichen Erscheinungen entsprach ein deutlicher Abfall der serologischen Titerwerte. Die Beurteilung des Therapieeinflusses ist problematisch. Die entscheidende Wende zur klinischen Besserung ist vor Beginn der Toxoplasmose-Kur eingetreten. Die besonders in der Komplementbindungsreaktion deutliche Titersenkung während der Kur mag aber ein Hinweis auf einen gewissen Effekt sein.

Fall 15 (C. P.)

Aus der Anamnese der Patientin ist zu erwähnen, daß sie 1958 eine Fehlgeburt im dritten Monat und 1960 einen Abort Mens V durchgemacht hatte. In beiden Fällen ist eine Curettage durchgeführt worden. Eine Ursache konnte jedoch nicht ermittelt werden. Die Patientin war verheiratet und es bestand ein dringender Kinderwunsch.

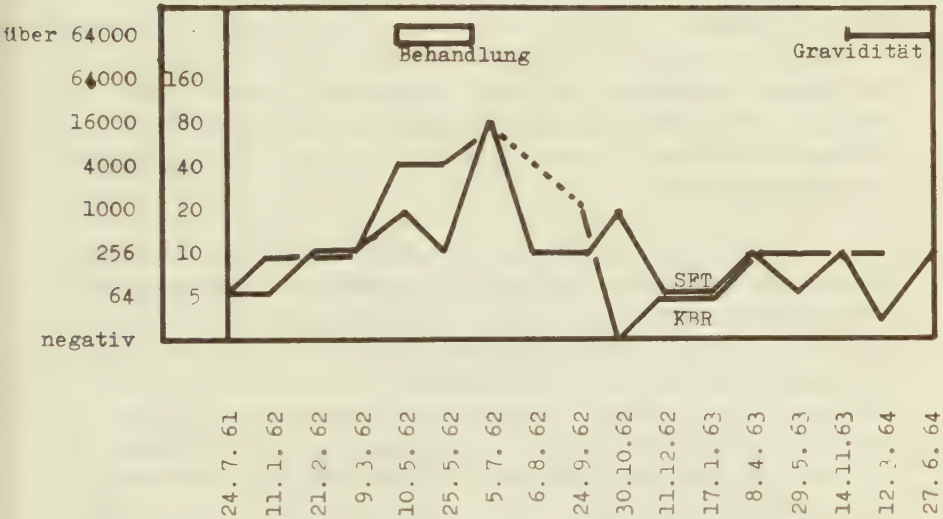
Im April 1962 kam es bei der damals 23-jährigen Patientin zu einer Zwischenblutung eine Woche vor der erwarteten Regel. Die Menses traten sonst regelmäßig in einem Abstand von 30 Tagen auf und dauerten etwa 8 Tage. Daraufhin wurde in der Universitätsfrauenklinik eine Ausschabung vorgenommen. Bei der histologischen Untersuchung des Curettagematerials (Untersucher: Dr. H. Werner) konnten Terminalkolonien von Toxoplasmen nachgewiesen werden. Der Sabin-Feldman-Test war zu diesem Zeitpunkt mit einem Titer von 1:256 positiv, die Komplementbindungsreaktion betrug 1:10 ++.

Bei der Aufnahme zur Durchführung einer Toxoplasmose-Kur am 10. 5. 62 fanden sich lediglich Zeichen einer vegetativen Labilität. Es bestand ein deutlicher Lidtremor, ein feinschlägiger Fingertremor, ein positiver roter Dermographismus, die Handflächen waren kühl und feucht. Lymphknoten waren nicht tastbar, Leber und Milz nicht vergrößert. Die Röntgenaufnahme des Thorax und das EKG zeigten keinen pathologischen Befund. Im weißen Blutbild wurden bei einer Leukozytenzahl von 5452/mm^3 41 % Lymphozyten gezählt. Der Toxoplasmin-Hauttest war positiv.

Die Patientin wurde mit insgesamt 375 mg Pyrimethamin (Daraprim), 128 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) behandelt. Wegen einer untercurrent aufgetretenen Cystitis wurde außerdem aufgrund der Resistenzbestimmung Furadantin gegeben.

Nach der Therapie kam es zunächst zu einem Titeranstieg, gefolgt von einem erneuten Absinken der serologischen Werte auf Titer um 1:256 im Sabin-Feldman-Test und 1:10 in der Komplementbindungsreaktion.

Im Dezember 1963 kam es zu einer erneuten Gravidität, die komplikationslos verlief. Die Patientin wurde zum erwarteten Termin entbunden, das Kind hat sich bis jetzt völlig normal entwickelt.



Titerverlaufskurve von Fall 15

Epikrise: Es handelt sich um eine erregergesicherte Toxoplasmainfektion des Uterus, bei der es nach einer Pyrimethamin(Daraprim)-Sulfatholamid-Sulfamerazin 1:1 (Selu-Suprenal)- Tetracyclin (Achromycin P)-Kur zur Geburt eines gesunden Kindes kam. Ob die beiden Fehlgeburten in der Anamnese tatsächlich durch die Toxoplasmose verursacht waren, läßt sich kaum mit Sicherheit beantworten. Ebensowenig sicher ist die Behandlung für den ungestörten Schwangerschaftsablauf verantwortlich zu machen.

Im Anschluß an die Curettage ist es zu einem deutlichen Titeranstieg gekommen. Während der Therapie wurde ein weiteres Ansteigen zunächst verhindert, nach Abschluß der Behandlung erreichten die Seroreaktionen einen hohen Wert. Danach sanken sie wieder auf die Höhe der Ausgangstiter. Bei diesem Verlauf ist daran zu denken, daß durch die Curettage eine chronische Infektion aktiviert worden ist.

Fall 16 (M. R.)

Seit Anfang des Jahres 1961 litt die damals 32-jährige Frau an einer schmerzhaften Schwellung der Muskulatur im Bereich der linken Schulter, die als Myogelose gedeutet und mit Massage behandelt wurde.

Am 2. 2. 1961 wurde die Patientin nach einer komplikationslos verlaufenen Schwangerschaft von einem zunächst gesund erscheinenden Mädchen entbunden. Im Alter von 10 Wochen fiel jedoch ein Entwicklungsrückstand und eine pathologische Vergrößerung des Kopfumfangs auf. Im Kinderkrankenhaus Reinickendorf wurde durch serologische Untersuchungen eine Toxoplasmose als Ursache des Hydrocephalus gefunden. Anfang Mai 1965 starb das Kind im 4. Lebensjahr unter den Zeichen erhöhten Hirndrucks, nachdem der Kopfumfang auf 78 cm angewachsen war.

Bei der Mutter fanden sich im Februar 1961 Werte von 1:256 im Sabin-Feldman-Test und von 1:20 ++ in der Komplementbindungsreaktion. In der Universitätsfrauenklinik in Berlin wurde sie daraufhin im Mai 1961 mit Pyrimethamin (Daraprim) und Sulfadimethoxin (Madribon) in unbekannter Dosierung behandelt. Am 14. 9. 61 wurde sie curettiert.
Histologisch konnten im Endometrium Toxoplasmen nachgewiesen werden (Untersucher: Dr. H. Werner). Die serologischen Titer betrugen 1:16000 im Sabin-Feldman-Test und 1:20 ++ in der Komplementbindungsreaktion. Im Anschluß daran wurde vom

11. 10. 61 - 27. 10. 61 nochmals eine Kur mit insgesamt 500 mg Pyrimethamin (Daraprim), 20 g Sulfadimethoxin (Madribon) und 10 g Hostacyclin von Priv.-Doz. Dr. Thomaschek in der Universitätsfrauenklinik durchgeführt. Als die Kur nicht zu einer Titersenkung führte, wurde die Patientin zu einer staionären Behandlung eingewiesen. Im Oktober 1961, während und nach der zweiten Kur, bemerkte die Patientin eine schmerzlose Lymphknotenschwellung an der rechten Halsseite und am Hinterkopf.

Bei der Aufnahme am 17. 1. 62 waren am rechten Kieferwinkel und occipital links vereinzelt erbsengroße Lymphknoten tastbar. Leber und Milz waren nicht vergrößert. Im Bereich des linken M. deltoideus war ein druckschmerzhafter, konsistenzvermehrter Bezirk tastbar. Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane ergab eine Schwartenbildung im Bereich beider Sinus phrenico-costales ohne Anhalt für frische spezifische oder unspezifische Infiltrationen. Das EKG zeigte keinen krankhaften Befund. Im Blutbild fand sich bei einer leichten Leukopenie von 3650 Leukozyten/mm^3 eine relative Lymphozytose von 49 %. Es wurden 14 % Lymphoidzellen gezählt.

Die Patientin wurde mit insgesamt 525 g Pyrimethamin (Daraprim), 128 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) behandelt. Ein Rückgang der Lymphknotenschwellungen und der druckschmerzhaften Schwellung im Bereich der Muskulatur konnte nicht beobachtet werden.

Aus äußeren Gründen konnten zunächst keine Nachuntersuchungen durchgeführt werden. Bei einer Kontrolle ein Jahr nach der Behandlung waren noch Lymphknotenvergrößerungen tastbar. Die Patientin litt häufig unter Kopfschmerzen und klagte über Schmerzen im Bereich der linken Schulter. Die serologischen Titer blieben mit einigen Schwankungen unverändert hoch.

	Sabin-Feldman-Test	KBR	
Februar 1961	1:256	1:20	Geburt eines toxoplasmosekranken Kindes 1. Behandlung
8. 8. 1961	1:16000	1:10	++++
6. 9. 1961	1:1000	1:20	++
14. 9. 1961			Curettage mit Erregernachweis
6.10. 1961	1:16000	1:20	++ 2.Behandlung
2.11. 1961	1:16000	1:10	++
17. 1. 1962			3. Behandlung
8. 2. 1962	1:4000	1:20	+++
18. 1. 1963	1:1000	1:20	++++
20. 2. 1963	1:16000	1:40	++++
9. 4. 1963	1:16000	1:40	++++
29. 5. 1963	1:1000	Eigenhammung	
11. 7. 1963	1:256	1:20	+++
30. 8. 1963	1:4000	1:20	++++
11.10. 1963	1:4000	1:20	++++
20. 1. 1964	1:4000	1:20	+++
20. 4. 1964	1:4000	1:40	++

Epikrise: Es handelt sich um eine chronische Toxplasma-Infektion. Als befallene Organe kommen in Frage der Uterus, in dessen Schleimhaut der Erregernachweis gelang, die vergrößerten Lymphknoten und die Muskulatur. Die mehrfachen Toxoplasmose-Kuren konnten ein Absinken der mittleren bis hohen Titerwerte nicht herbeiführen. Die Lymphknoten sind gleich groß geblieben, die schmerzhafte Schwellung im Bereich des m.deltoideus ist nach wie vor tastbar.

Die klinische Beurteilung einer Toxoplasma-Infektion des Uterus ist nicht möglich, der Befall der Lymphknoten und der Muskulatur ist zwar wahrscheinlich, aber nicht bewiesen. Deshalb gründet sich die Diagnose einer chronischen Infektion in diesem Falle allein auf die jahrelang erstaunlich hoch gebliebenen Titerwerte.

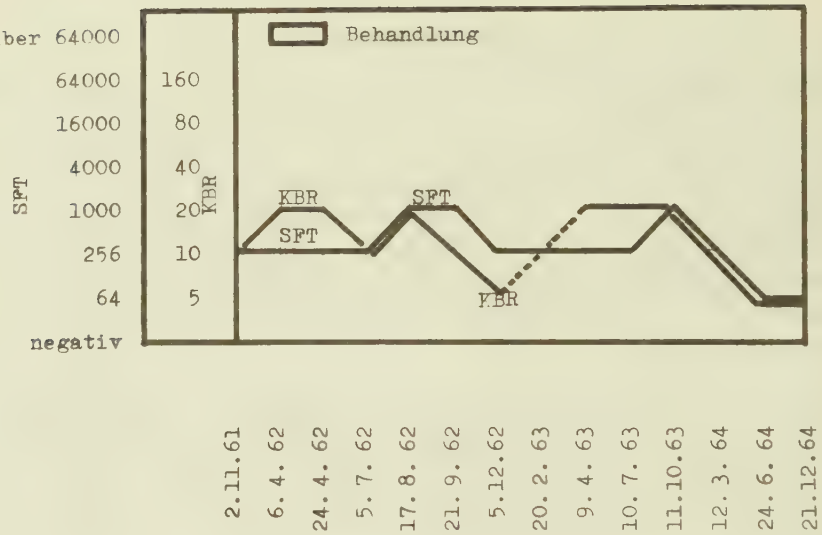
Fall 17 (R. S.)

Die damals 27-jährige Patientin kam am 5. 4. 62 zur Behandlung, nachdem serologische Toxoplasmose-Untersuchungen anläßlich einer Totgeburt am 19. 9. 61 einen Titer von 1:256 im Sabin-Feldman-Test und einen Wert von 1:20 +++ in der Komplementbindungsreaktion ergeben hatten. Das totgeborene Kind wies einen Hydrocephalus auf, eine Sektion ist jedoch nicht durchgeführt worden.

Bei der Aufnahme fanden sich bei der Patientin am Kieferwinkel und in den seitlichen Halsdreiecken kirschen- bis bohnengroße, nicht druckschmerzhafte, gut verschiebliche Lymphknoten. Im weißen Blutbild wurden 4 % Lymphoidzellen gezählt. Im übrigen fand sich kein krankhafter Befund.

Unter der Behandlung mit insgesamt 375 mg Pyrimethamin (Daraprim), 72 g Sulfatholamid + Sulfamerazin (Solu-Supronal), 6 g Sulfadimethoxin (Madribon) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) war nur eine geringfügige Verkleinerung der Lymphknoten zu beobachten. In den letzten Tagen war Sulfadimethoxin (Madribon) statt Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) gegeben worden, weil eine außerordentlich heftige Übelkeit aufgetreten war.

In einer Beobachtungszeit von 3 Jahren haben sich weder die Lymphknotenvergrößerungen zurückgebildet, noch sind die serologischen Titer abgefallen. Die Lymphknoten haben allmählich eine derbe Konsistenz angenommen.



Titerverlaufskurve von Fall 17

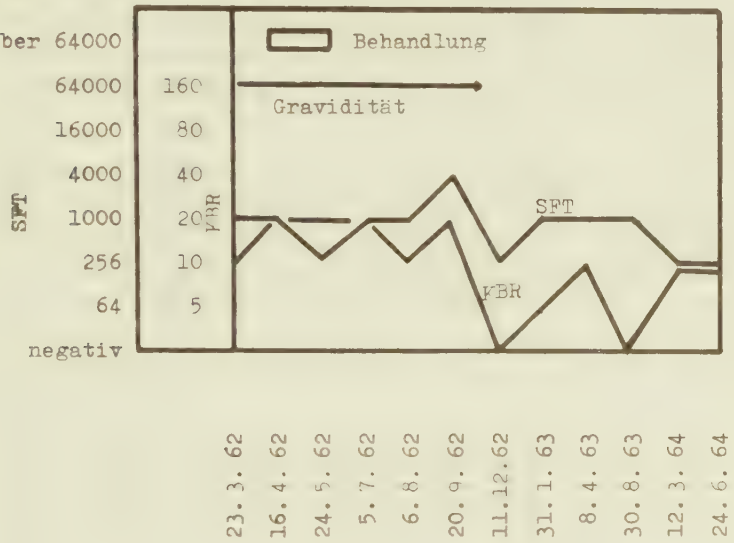
Epikrise: In diesem Falle ist das Vorliegen einer angeborenen Toxoplasmose des Kindes bei chronischer Lymphknoten-toxoplasmose der Mutter durchaus denkbar. Beide Sachverhalte sind aber nicht zu beweisen. Deshalb soll auf eine klinische Beurteilung verzichtet werden. Auf den serologischen Verlauf hatte die Behandlung keinerlei Einfluß.

Fall 18

Ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen bemerkt zu haben, ließ die damals 25-jährige Patientin wegen einer Schwangerschaft ihre Toxoplasmose-Antikörpertiter bestimmen, weil sie in der Presse über das Krankheitsbild der Toxoplasmose gelesen hatte. Es wurde ein Wert von 1:100 im Sabin-Feldman-Test und von 1:10 ++ in der Komplementbindungsreaktion gefunden.

Bei der Aufnahme am 14. 4. 62 fand sich außer kirschengroßen Lymphomen hinter dem linken m. sternocleidomastoideus kein krankhafter Befund. Es bestand eine Gravidität mens IV.

Eine Rückbildung der Lymphknotenvergrößerungen war unter der Behandlung mit insgesamt 375 mg Pyrimethamin (Daraprim), 128 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) nicht zu beobachten. Am 8. 10. 1962 wurde die Patientin von einem gesunden Mädchen entbunden. Das Kind ist jetzt 3 Jahre alt und befindet sich in einem altersentsprechenden Entwicklungsstand.



Titerverlaufskurve von Fall 18

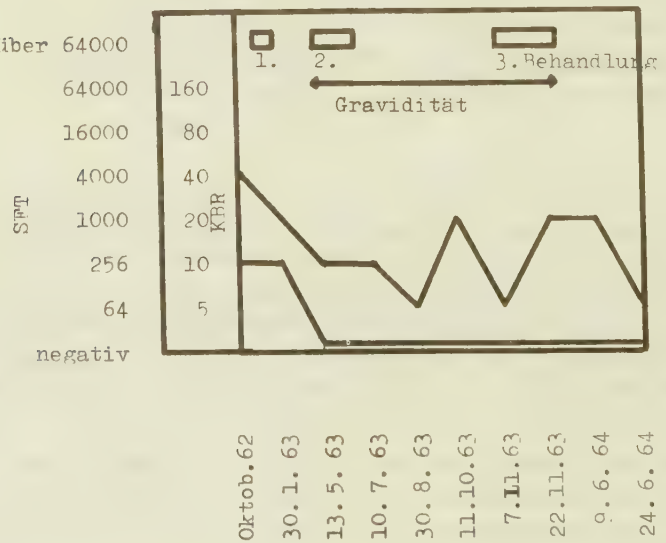
Epikrise: An das Vorliegen einer chronischen Lymphknotentoxoplasmose ist in diesem Falle durchaus zu denken. Beweise hierfür fehlen jedoch.
Auf die serologischen Werte hatte die Behandlung keinerlei Einfluß, für eine Aktivierung der Toxoplasmose in der Gravidität fand sich kein Anhalt.

Fall 19 (H. K.)

Bei der damals 22-jährigen Patientin war im Oktober 1962 eine Fehlgeburt eingetreten. Im Zusammenhang mit dem Abort war ein Titer von 1:4000 im Sabin-Feldman-Test und von 1:10 ++ im der Komplementbindungsreaktion festgestellt worden.

Nähere Einzelheiten waren nicht zu erfahren, insbesondere ist es unbekannt geblieben, ob die Frucht seziert worden ist. Im Dezember 1962 wurde eine ambulante Behandlung mit Pyrimethamin (Daraprim) und Supronal begonnen. Wegen der starken Übelkeit nach der Einnahme von Supronal wurde sie aber abgebrochen.

Vom 30. 4- 63 bis zum 21. 5. 63 wurde eine stationäre Behandlung mit insgesamt 525 mg Pyrimethamin (Daraprim), 128 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) durchgeführt. Erst später stellte sich heraus, daß diese Therapie in den ersten Schwangerschaftsmonat einer neuen Gravidität fiel. Wegen eines Titeranstiegs von 1:64 auf 1:1000 im Sabin-Feldman-Test wurde die Kur im November 1963 wiederholt.



Titerverlaufskurve von Fall 19

Epikrise: Es handelt sich um eine latente Toxoplasma-Infektion bei Gravidität. Ein Zusammenhang der vorausgegangenen Fehlgeburt mit der Toxoplasma-Infektion kann nicht bewiesen werden. Die serologische Katamnese reicht auch nicht zur Beurteilung der Frage, ob die Titersenkung im Beginn der Beobachtung auf die Pyrimethamin (Daraprim)-Behandlung zurückzuführen ist.

Während der Gravidität befand sich die Infektion jedenfalls in einem latenten Stadium. Der Titeranstieg, der zu der dritten Behandlung führte, war vermutlich durch die Fehlerbreite der Methode nur vorgetäuscht. Diesen Verdacht bestärkt das inadäquate Verhalten der Komplementbindungsreaktion. Die beiden letzten Kuren hatten keinen Einfluß auf die serologischen Werte, für eine Aktivierung in der Schwangerschaft fand sich kein Anhalt.

Fall 20 (J. R.)

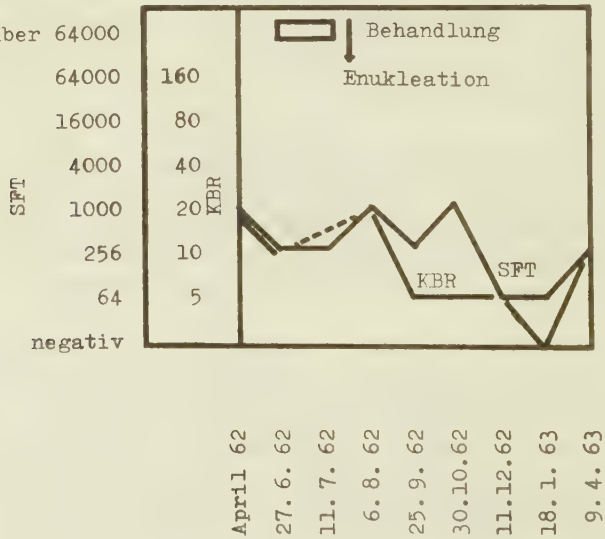
Seit 1956 litt der 1943 geborene Werkzeugfräser an rezidivierenden Keratitiden. Im April wurde er in der Universitäts-Augenklinik in Berlin stationär aufgenommen. Man fand eine scheibenförmige, erodierte Parenchymtrübung der Hornhaut des rechten Auges. Am linken Auge wurde kein krankhafter Befund beobachtet.

Unter der Behandlung mit Aureomycin-Augensalbe, Noviform, Bepanthen, Scopolamin und Wärme sowie Irgapyrin, Mycipen und Reverin sah man zunächst eine gute Besserung der entzündlichen Erscheinungen. Es kam jedoch zu einem Rezidiv, wobei sich die Cornea staphylomartig vorwölbte und nun völlig durchtrübt war. Allmählich flachte sie sich aber wieder ab. Bei dem sehr weichen Augeninnendruck mußte an eine beginnende Phthisis bulbi gedacht werden. Die klinische Durchuntersuchung erbrachte einen focusverdächtigen Zahn, der saniert wurde,

und es fand sich ein Titer von 1:1000 im Sabin-Feldman-Test und ein Wert von 1:20 +++ in der Toxoplasmose-Komplementbindungsreaktion. Zur Durchführung einer Toxoplasmose-Behandlung wurde der Patient verlegt.

Bei der Aufnahme waren supraclaviculär und in den Leistenbeugen bohnengroße, nicht druckschmerzhafte, gut verschiebliche Lymphknoten tastbar. Abgesehen von der rechtsseitigen Keratitis waren keine weiteren Krankheitszeichen zu beobachten. Unter der Behandlung mit insgesamt 525 mg Pyrimethamin (Daraprim, 128 g Sulfatholamid + Sulfamerazin 1:1 (Solu-Supronal) und 12 g Tetracyclin (Achromycin P) war eine Besserung des Augenbefundes nicht zu beobachten. Die Lymphknoten blieben weiterhin tastbar.

Wenige Tage nach der Entlassung kam es zu einem neuen, schweren Rezidiv, so daß das rechte Auge schließlich enukleiert werden mußte, Histologisch ließen sich keine Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Toxoplasmose gewinnen.



Titerverlaufskurve von Fall 20

Epikrise: Es handelt sich um eine Phthisis bulbi bei ohronisch rezidivierenden Keratitiden. Für einen Zusammenhang mit der serologisch diagnostizierten Toxoplasmose-Infektion ergab sich weder histologisch noch serologisch ein Anhalt.

Ergebnisse

Bei den beobachteten 13 Lymphknotentoxoplasmosen handelte es sich in 4 Fällen um akute Erkrankungen (Fall 1,2,4,5), bei denen sich die Lymphknotenschwellungen unter der Therapie mit Pyrimethamin (Daraprim), dem Mischsulfonamid "Supronal" (4-Aminobenzolsulfothiocarbamidsalz des 4-Aminomethylbenzolsulfonamids und Sulfa-4-methylpyrimidin im Verhältnis 1:1) und Tetracyclin (Achromycin P) vollständig zurückbildeten. Die serologischen Titerwerte im Sabin-Feldman-Test und in der Komplementbindungsreaktion fielen im Anschluß an die Behandlung um 3 - 5 Verdünnungsstufen, stiegen danach vorübergehend wieder an, um im Laufe des 2. Jahres nach der Behandlung endgültig auf niedrige Titerwerte abzusinken.

In 4 weiteren Fällen handelte es sich um akute, teilweise rezidivierte Lymphknotentoxoplasmosen (Fall 5,6,7,8), in denen die Behandlung keinen eindeutigen Einfluß auf die Lymphknotenvergrößerungen zeigte. Die Lymphknotenschwellungen bildeten sich vielmehr erst 2 - 7 Monate nach Abschluß der Therapie zurück. Im Anschluß an die Behandlung war keine vorübergehende Titersenkung zu beobachten, sondern die serologischen Werte fielen erst allmählich auf niedrige Stufen ab.

In 5 Fällen bestanden Lymphknotenvergrößerungen und mittlere serologische Titerwerte jahrelang unbeeinflußt durch die Therapie (Fall 9 - 13). Wir waren deshalb gezwungen, das Vorliegen von chronischen Lymphknotentoxoplasmosen anzunehmen.

Bei den akuten, therapeutisch günstig beeinflußten Erkrankungen fanden sich am Beginn der Behandlung mittlere bis meistens hohe Titerwerte im Sabin-Feldman-Test und in der Komplementbindungsreaktion (1:4000 - 1:64000; 1:20 - 1:80).

Unter den akuten, therapeutisch nicht beeinflußten Fällen waren bei 2 Patienten sehr hohe Ausgangstiter (über 1:64000) festzustellen. Die beiden anderen wiesen weniger hohe Titerwerte auf (1:16000 SFT; 1:80 KBR und 1:4000 SFT; 1:20 KBR).

Bei den chronisch verlaufenden Fällen waren zu Beginn der Therapie keine sehr hohen serologischen Werte zu beobachten. Die Diagnose einer chronischen Lymphknotentoxoplasmose halten wir dennoch für gesichert, weil die Titer doch noch deutlich höher waren, als es gewöhnlich bei einer latenten Infektion der Fall ist, und das histologische Bild der exzidierten Lymphknoten dem einer Lymphadenopathia toxoplasmotica entsprach.

Bei einer Meningoencephalitis toxoplasmotica sahen wir den Ausgang in eine Defektheilung. Die Wende zur klinischen Besserung des schweren Krankheitsbildes - die Entfieberung und beginnende Aufhellung des Bewußtseins - trat vor der Diagnosestellung und vor Beginn der Therapie ein. Die vorübergehende Titersenkung unmittelbar nach der Behandlung wurde vermißt.

Zwei Patientinnen, bei denen histologisch Toxoplasmen im Curettage-Material nachgewiesen worden waren, hatten jahrelang unverändert mittlere serologische Antikörpertiter im Blutserum. Die Regelanamnese war nach dem Eingriff unauffällig, eine Patientin hat nach zwei Fehlgeburten in der Vorgeschichte ein gesundes Kind geboren. Die in einem Falle mehrfach wiederholten Toxoplasmose-Kuren hatten keinen Einfluß auf die Titerwerte.

Zwei Verlaufskontrollen, die bei schwangeren Frauen durchgeführt wurden, ergaben keinen Anhalt für eine Aktivierung der Toxoplasmose in der Gravidität.

In einem Falle einer Keratitis, die zur Panophthalmie führte, ließ sich eine toxoplasmose-bedingte Ätiologie weitgehend ausschließen.

Diskussion

Langfristige, klinische und serologische Verlaufskontrollen sind bei der erworbenen Toxoplasmose verhältnismäßig selten beschrieben worden und die Autoren kamen zu recht unterschiedlichen Ergebnissen.

Auf der einen Seite stehen Beobachtungen, die dafür sprechen, daß die erworbene Toxoplasmose eine akute Erkrankung ist, die in wenigen Monaten ausheilt unter Rückbildung der klinischen Symptome und Absinken der serologischen Titer.

SIIM teilte mit, seine Fälle von Lymphknotentoxoplasmose "gingen in vollkommene Heilung aus". PIRINGER-KUCHINKA, MARTIN und THALHAMMER sahen die Rückbildung mitvergrößerter Lymphknoten nach der Exstirpation eines Knotens aus diagnostischen Gründen im Laufe von Wochen bis zu wenigen Monaten. Lymphknotenschwellungen traten danach nicht mehr auf. Nach ROTH und PIEKARSKI ist die Lymphknotentoxoplasmose gutartig und heilt vollständig ab.

Andere Untersucher fanden weniger einheitliche günstige Ergebnisse. Bei 30 von BEVERLEY und BEATTIE beobachteten Patienten variierten Schwere und Dauer der Erkrankung enorm. Während sich bei einem Teil der Fälle die Krankheitserscheinungen weniger als 10 Wochen zurückbildeten, dauerte die Erkrankung bei anderen 16 bis 44 Wochen. WETTINGFELD, ROWE und EYLES sahen bei einer Laborinfektion zwar eine Rückbildung der Lymphknotenvergrößerungen, ein Absinken des Fiebers und ein Abblassen des Exanthems unter der Pyrimethamin(Daraprim)-Sulfonamid-Behandlung, konnten eine Spontanremission aber nicht ausschließen. Die langsame Rückbildung der Lymphknoten, das Fieber nach der Entlassung und die unvollständige Rückbildung der Symptome ließen Raum für Spekulationen über das Fortbestehen einer chronischen Infektion über einige Wochen oder Monate nach dem augenscheinlichen Therapieerfolg.

Über größere Erfahrungen insbesondere über den klinischen und serologischen Verlauf bei behandelter erworbener Toxoplasmose verfügt KABELITZ. Neben akuten, therapeutisch günstig beeinflußbaren Verläufen, besonders bei der Lymphknotentoxoplasmose, sah KABELITZ andere vor allem durch eine Hepatitis komplizierte Fälle, die einen chronischen Verlauf nahmen.

Unsere Beobachtungen entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Befunden insofern recht gut, als die erworbene Toxoplasmose offenbar einen recht unterschiedlichen Verlauf nehmen kann. Im Gegensatz zu KABELITZ konnten wir die Beteiligung der Leber für das Entstehen einer chronischen Erkrankung nicht verantwortlich machen. Nach unseren Befunden mußten wir bei einer Reihe von Fällen eine chronische bzw. rezidivierende Lymphknotentoxoplasmose annehmen.

Die Ursachen für den unterschiedlichen Verlauf sind völlig unklar. PIRINGER-KUCHINKA, MARTIN und THALHAMMER fanden bei der Hälfte ihrer an Lymphknotentoxoplasmose erkrankten Patienten allgemein vegetativ-dystonische Beschwerden sowie eine seelische Labilität. Diese Autoren glauben, daß nur besonders anfällige Menschen erkranken, während andere die Infektion mehr in Sinne der stillen Durchseuchung durchmachen.

Andere Autoren suchen die Ursache des verschiedenartigen Verlaufs mehr auf der Erregerseite, indem sie die Menge des Inokulums und die unterschiedliche Virulenz der Erreger für den Ausgang verantwortlich machen (FRENKEL).

Allen diesen Spekulationen mangelt es bisher an der nötigen Beweiskraft, so daß lediglich die Tatsache festgestellt werden kann, daß - aus welchen Gründen auch immer - akute, manchmal therapeutisch gut beeinflußbare Infektionen neben rezidivierenden und chronischen Erkrankungen, die keinerlei Behandlungseffekt zeigen, vorkommen können.

Die verhältnismäßig große Zahl chronischer und therapeutisch unbeeinflußter Toxoplasmoseerkrankungen in unserem Beobachtungsgut mag zum Teil darauf zurückzuführen sein, daß nur schwerer und länger erkrankte Patienten überhaupt in die Klinik eingewiesen wurden. Eine vermutlich größere Zahl dürfte eine leichtere Verlaufsform außerhalb des Krankenhauses und ohne ärztliche Beobachtung durchgemacht haben, Insofern spielt die Auslese, die sich zwangsläufig bei der Nachuntersuchung stationär behandelter Patienten ergibt, sicher eine Rolle.

Andererseits sind die Symptome einer chronischen Verlaufsform, wie wir sie bei der Lymphknotentoxoplasmose gesehen haben, verhältnismäßig geringfügig und nur durch häufige klinische und serologische Kontrollen, oft nur unter Zuhilfenahme einer histologischen Untersuchung sicher diagnostisch zu klären. Deshalb liegt die Vermutung nahe, daß die chronische Toxoplasmose einen nennenswerten Prozentsatz der erworbenen Toxoplasmosen ausmacht, der wegen der Geringfügigkeit der Beschwerden und der aufwendigen diagnostischen Maßnahmen übersehen wird. Dafür spricht auch die Tatsache, daß in der Literatur (insbesondere bei KABELITZ) ebenfalls chronische Verlaufsformen beschrieben worden sind.

Schlußfolgerungen

Aus den ersten 4 geschilderten Fällen ergibt sich, daß eine Pyrimethamin (Daraprim)-Supronal-Tetracyclin-Behandlung bei akuten Toxoplasmoseerkrankungen auch dann erfolgreich sein kann, wenn die ersten klinischen Erscheinungen bereits mehrere Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten sind.

Andererseits ist bei akuten Erkrankungen nicht immer, selbst bei sehr frühzeitiger Behandlung, mit einem Therapieerfolg zu rechnen. Chronische Toxoplasmoseerkrankungen werden durch die Behandlung nicht beeinflußt.

Ob eine akute Toxoplasmose durch die Pyrimethamin(Daraprim)-Supronal-Tetracyclin-Therapie beeinflußt werden kann oder nicht, ist nicht von vornherein zu entscheiden und die Diagnose einer chronischen Toxoplasmose kann erst durch langfristige klinische und serologische Kontrollen gestellt werden. Da der spätere Verlauf einer erworbenen Toxoplasmose im Beginn der Erkrankung nicht mit Sicherheit vorausgesagt werden kann, halten wir in jedem Fall einer manifesten Erkrankung einen Behandlungsversuch für gerechtfertigt.

Eine zweite Kur sollte allenfalls dann angeschlossen werden, wenn es sich um ein echtes Rezidiv handelt, obwohl wir auch hier keine eindeutig günstigen Ergebnisse sahen. Mehr als zwei Kuren versprechen keinen Erfolg. Dauernd erhöhte Antikörpertiter und klinische Erscheinungen sind dadurch in keiner Weise zu beeinflussen.

Die ungünstigen Ergebnisse erklären sich dadurch, daß die Toxoplasmen mit dem Auftreten von Antikörpern intrazelluläre Dauerformen (Cysten und Pseudocysten) entwickeln, die einer medikamentösen Therapie bisher nicht zugänglich sind.

Zusammenfassung

20 Patienten, die an einer erworbenen Toxoplasmose erkrankt waren, wurden mit einer kombinierten Pyrimethamin(Daraprim)-Supronal-Tetracyclin-Therapie behandelt und 4 bis 36 Monate klinisch und serologisch nachkontrolliert.

Es ergaben sich 3 Verlaufstypen:

1. Akute Toxoplasmosen mit hohen Anfangstitern, die unter der Behandlung einen Rückgang der klinischen Krankheitserscheinungen und unmittelbar nach der Behandlung einen Titerabfall gefolgt von einem erneuten Anstieg und einem endgültigen allmählichen Absinken der serologischen Werte zeigten. Wegen der deutlichen vorübergehenden Titersenkung nach der Therapie, halten wir das Vorliegen einer Spontanremission für unwahrscheinlich.

2. Akute Toxoplasmosen mit mittleren und hohen Anfangstitern, bei denen sich die klinischen Krankheitserscheinungen 2 - 7 Monate nach der Therapie zurückbildeten und bei denen die serologischen Werte allmählich auf niedrige Titer sanken ohne vorübergehenden Titersturz nach der Behandlung.

3. Chronische Toxoplasmosen mit mittleren Anfangstitern. Bei dieser Patientengruppe blieb die Therapie ohne Einfluß auf das klinische Bild und die serologischen Befunde.

Klinisches Bild und serologisches Verhalten verliefen im wesentlichen gleichsinnig.

L i t e r a t u r

Alexander, C.M. and J.W. Callister
Toxoplasmosis of the Newborn
Arch. Path. 60, 563-574 (1955)

Armstrong, Ch. and F. G. Mc Murray
Toxoplasmosis Found by Recovery of Toxoplasma gondii from Excised Axillary Gland
J.A.M.A. 151, 1103 (1953)

Adams, F., M. Cooney, J.M. Adams and P. Kabler
Experimental Toxoplasmosis
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 70, 258 (1949)

Beverley, J.K.A. and C.P. Beattie
Glandular Toxoplasmosis. A Survey of 30 Cases
Lancet 1954 II, 379-384

Beverley, J.K.A., E. Skipper and S.C.Marshall
Acquired Toxoplasmosis with a Report of a Case on Laboratory Infection
Brit. Med. J. I, 577-578 (1955)

Bland, J.O.W.
Glandular Fever II. The Protozoal Nature of the Experimental Disease
Brit.J. Exper. Path. 12, 311 (1931)

Brown, J. and L. Jacobs
Adult Toxoplasmosis. Report of a Case Due to Laboratory Infection
Ann. int. Med. 44 465-574 (1956)

Castellani, A.
Note on Certain Protozoa-like Bodies of Protracted Fever and Splenomegaly
J.Trop.Med. 17, 113 (1914)

Chalmers, A.J. and Kamar, A.
Toxoplasma Pyrogenes Castellani
J. Trop. Med. 23, 45 (1920)

Conrads, H.
Nachweis von Toxoplasmen im Kammerwasser bei erworbener Toxoplasmose
Klin. Mbl. Augenheilk. 138, 30 (1961)

Coulon, G.
Présence d'un nouvel enzephalitozoon (Enzephalitozoon brumpti) dans le liquide cephalo-rachidien d'un sujet atteint de meningite suraiguë
An. de parasitol. 7, 449 (1929)

Couvreur, J. et G. Desmonts
Toxoplasmose acquise mononukleose infectieuse, Diagnostik différential et frequence respective
Nouv. Rev. Franc. Haemat. 1, 345 (1961)

Essbach, H.
Die Toxoplasmose vom Standpunkt des Pathologen
in: Kirchhoff, H., Kräubig, H.
Toxoplasmose, Göttinger Symposion 18.-19.Nov.1960

Eyles, D.E. and N. Coleman
Tests of 2,4 Diaminopyrimidines on Toxoplasmosis
Publ. Health Rep. 67, 249 (1952)

Eyles, D.E. and N. Coleman
The Relative Activity of the Common Sulfonamides against Experimental Toxoplasmosis in the Mouse
Am.J.Trop.Med.Hyg. 2, 54-63 (1953)

Eyles, D.E. and N. Coleman
Synergistic Effect of Sulfadiazine and Daraprime against Experimental Toxoplasmosis in the Mouse
Antibiotics and Chemotherapy 3, 483 (1953)

Eyles, D.E. and N. Coleman
An Evaluation of the Curative Effects of Pyrimethamine and Sulfadiazine, alone and in Combination, on Experimental Mouse Toxoplasmosis
Antibiotics and Chemotherapy 5, 529 (1955)

Eyles, D. E. and F. Jones
The Chemotherapeutic Effects of Pyrimethamine and Sulfadiazine on Toxoplasmosis of the Nonoley Rat
Antibiotics and Chemotherapy 5, 731 (1955)

Falk, W. und H. Waltersdorfer-Hinrichs
Betrachtungen zur Diagnose und Differentialdiagnose der Lymphknotentoxoplasmose im Kindesalter
Ann. paediat. 201, 349-364 (1963)

Fedorovitch, A. J.
Hémoparasites trouvés dans un cas de fievre chronique
Ann. Inst. Pasteur 30, 249 (1916)

Frenkel, J. K.
Dermal Hypersensivity to Toxoplasma Antigens (Toxoplasmins),
Proc.Soc.Exper.Biol. and Med. 68, 634-639 (1948)

Frenkel, J. K.
Uveitis and Toxoplasmin Sensivity
Am. J. Ophth. 32, 127-135 (1949)

Frenkel, J. K., C. Thomas, T.L. Nelson und L. Jacobs
Status of Aureomycin Treatment of Primates with Antibodies to Toxoplasma
Zbl. Bakt. I Orig. 161, 390-395 (1954)

Gard, S. und I.H. Magnusson
Glandulär Form av toxoplasmosis i Samband med gravidet
Svenska Läk. 47, 2141-2148 (1950)

Goodwin, L.
Discussion on Synergy in Chemotherapy
Proc. Royal Soc. Med. 49, 871 (1956)

Genz, H.
Die sozialhygienische Bedeutung der Toxoplasmose
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1960

Jacobs, L., K. Cooke and H.C.Wilder
Serologic Data on Adult with Histologically Diagnosed
Toxoplasmic Chorioretinitis
Tr.Amer.Acad.Ophth. 58, 193-200 (1954)

Jacobs, L., J.K. Fair and J.H. Bickerton
Adult Ocular Toxoplasmosis: Report of a Parasitologically
Proved Case
Arch. Ophth. 52, 63-71

Jirovec, O.J. Jira, V. Schuhová, V. Bozděch
Studium mit dem Toxoplasmintest II. Vergleich von Toxoplasma-
Antigenen verschiedener Herkunft. Beziehungen zwischen Toxo-
plasmin- und Tuberkulintest. Koinzidenz der Toxoplasmoseteste
Zbl. Bakt. I Orig. 175, 141 (1959)

Janku, J.
Die Pathogenese und pathologische Anatomie des sogenannten
angeborenen Koloboms des gelben Flecks im normal großen sowie
im mikroophthalmischen Augen mit Parasitenbefund in der Netz-
haut
Ceskoslovenská parasitologie 6, 1 (1959), ursprünglich in:
Casopis lékaru českych Nr. 39 - 43 (1923)

Kabelitz, H. J.
Klinik der erworbenen Toxoplasmose
Beiträge zur praktischen Medizin. Ferd.Enke Verlag Stuttgart(1962)

Kabelitz, H. J.
Klinik, Hämatologie, Serologie, Therapie und Differential-
diagnose der Lymphdrüsentoxoplasmose
Deutsch. Arch. Klin. Med. 206, 583 - 600 (1960)

Kabelitz, H. J.
Diagnostische Bedeutung und klinische Auswertung der Toxoplasmose-
Seroreaktionen und dem Toxoplasmin-Hauttest
Z. Tropenmed. Parasit. 11, 287 - 298 (1960)

Kabelitz, H. J.
Die erworbene Toxoplasmose, Klinische und serologische
Beobachtungen bei akuten und chronischen Formen
Münch. med. Wschr. 24, 1043 - 1047 (1959)

Kabelitz, H. J.
Therapie der Toxoplasmose
Münch. Med. Wschr. 26, 1127 - 1128 (1959)

Kanzow, U. und R. Lenz
Lymphknoten-Toxoplasmose
Med. Welt 30, 1601 - 1604 (1964)

Kass, E. H., St.B. Andrus, R.D. Adams, F.C. Tuner and H.A. Feldman
Toxoplasmosis in the Human Adult
Arch. int. Med. 89, 759 - 782 (1952)

Kayhoe, D.E., L. Jacobs, H.K. Beye and N.B. Mc Collough
Acquired Toxoplasmosis
New Engl. J. Med. 257, 1247 (1947)

Knapp, W.
Über chemotherapeutische Versuche am Erreger der Toxoplasmose
Med. Welt 20, 554 - 550 (1951)

Köhn, K.
Kurze medizinhostorische Studie zum Thema Toxoplasmose
Ärztl. Wschr. 7, 65 - 67 (1952)

Langer, H. und H. Geissler
Nachweis von Toxoplasmen bei Aborten und Frühgeburten
Arch. Gynaek. 192, 304 - 307 (1960)

Ludlam, G. B. and C.P. Battie
Pulmonary Toxoplasmosis?
Lancet 1963 II, 1136 - 1138

Magnusson, J. H.
Toxoplasmosens Klinik
Nordisk. Med. 45, 344 - 349 (1951)

Mohr, W.
Die Toxoplasma-gondii-Infektion als latente Infektion und akute Krankheit
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 60, 611 (1954)

Mohr, W. und G. Piekarski
Die Toxoplasmose, eine meldepflichtige Krankheit
Dtsch. Med. Wschr. 89, 1373 - 1378 (1964)

Nicolle, M.M.C. und L. Manceaux
Sur une protozoair nouveau du gondi
Arch. Inst. Pasteur de Tunis 4, 97 (1909)

Nicolau, S. und Ravelo, A.
Réactions de fixation du complément dans le serum et dans des extraits d'organs d'amimaux atteint de toxoplasmose expérimentale
Bull. Soc. path. exot. 30, 855 - 859 (1937)

Noetzel, H.
Tötlich verlaufende Toxoplasmose bei einem Erwachsenen
Beitrag path. Anat. Jena 111, 419 - 425 (1951)

Paige, B.H., D. Cowen and A. Wolf
Toxoplasmic Enzephalitis V. Further Observations of Infantile Toxoplasmosis: Intrauterine Inception of the Disease, Visceral Manifestation
Am. J. Dis. Child 63, 474 (1942)

Piekarski, G.
Zur Diagnostik der Toxoplasmose
Münch. Med. Wschr. 102, 842 (1960)

Piekarski, G.
Über immunbiologische Methoden zum Nachweis von Toxoplasma gondii im Mensch und in Tieren
in: Kirchhoff, H. und H. Kräubig
Toxoplasmose, Göttinger Symposion 18. - 19. Nov. 1960

Piekarski, G. und A. Westphal
Grundlagen und Voraussetzungen für den Toxoplasma-Farbtest nach Sabin und Feldman
Ärztl. Wschr. 6, 249 - 251 (1951)

Pillat, A. und O. Thalhammer
Granulomatöse (knötchenförmige) Iridocyclitis als Manifestation der erworbenen Toxoplasmose
Graefe Arch. Augenheilk. 1957

Pinkerton, H. und D. Weinman
Toxoplasmainfection in Man
Arch. Path. 30, 374 (1940)

Pinkerton, H. und R. G. Henderson
Adult Toxoplasmosis: A Previously Unrecognized Disease Entity Simulating the Typhus Fever Spotted Group
J.A.M.A. 116, 807 - 814 (1941)

Piringer-Kuchinka, A.
Eigenartiger mikroskopischer Befund an excedierten Lymphknoten
Verh. Dtsch. Ges. Path. 36, 352 (1953)

Piringer-Kuchinka, A., I. Martin und O. Thalhammer
Über die vorzüglich cervico-nuchale Lymphadenitis mit kleinherdiger Epitheloidzellwucherung
Virchows Arch. path. Anat. 331, 522 - 535 (1958)

Prior, J.A., C.R. Cole, F.L. Docton, S. Saslaw and D.M. Chamberlain
Toxoplasmosis: IV. Report of three Cases with Particular Referece to Asymptomatic Toxoplasma Parasitemia in a Young Woman
Arch. Int. Med. 92, 314 - 320 (1953)

Roth, F. und G. Piekarski
Über die Lymphknotentoxoplasmose der Erwachsenen
Virchows Arch. path. Anat. 332, 181 - 203 (1959)

Sabin, A. B.
Toxoplasmic Encephalitis in Children
J.A.M.A. 116, 801 - 807 (1941)

Sabin, A.B. and H.A.Feldman
Dyes as Microchemical Indicators of a New Immunity Phenomenon Affecting a Protozoan Parasite (Toxoplasma)
Science 108, 660 - 663 (1948)

Sabin. A.B. and P.K. Olitsky
Toxoplasma and Obligate Intracellular Parasitism
Science 85, 336 - 338 (1937)

Sabin, A.B. and J. Warren
Therapeutic Effects of the Sulfonamides on Infection by an Intracellular Protozoan (Toxoplasma)

Sabin. A.B., H. Eichenwald, H.A. Feldman, and L. Jacobs
Present Status of Clinical Manifestations of Toxoplasmosis in Man. Indications and Provisions for Routine Serologic Diagnosis
J.A.M.A. 150, 1063 - 1069 (1952)

Sexton, R.C. jr., D.E. Eyles and R.E. Dillman
Adult Toxoplasmosis
Amer. J. Med. 14, 366 - 377 (1953)

Siim, J.C.
Acquired Toxoplasmosis. Report of Seven Cases with Strongly Positive Serologic Reaktions
J.A.M.A. 147, 1641 - 1645 (1951)

Siim, J.C.
Klinik und Diagnose der erworbenen Toxoplasmose
Verh. Dtsch.Ges.Inn. Med. 60, 607 - 611 - 1954

Skipper, E., J.K.A. Beverley and C.P. Beattie
Acquired Toxoplasmosis (with a Report of Two Cases Simulating Glandular Fever and One Possible Case Resembling Typhus)
Lancet 1954 I, 287 - 290

Splendore, A.
Un nuovo protozo parasite de conigli
Rev. Soc. Scient. Sao Paolo 3, 109 (1908)

Stroem, J.
Toxoplasmosis Due to Laboratory Infection
Acta med. Scand. 139, 244 - 252 (1951)

Straub, W.
Toxoplasmose des Auges. Experimentelle Untersuchungen über die Art und den Verlauf der Erkrankungen bei Kaninchen und Meerschweinchen
Bibliotheca Ophthalmologica 41, (1955)

Summers, W.A.
The Effects of Oral Administration of Aureomycin, Sulfathiazole, Sulfamerazine and 4,4'-diaminophenylsulfone on Toxoplasmosis in Mice
Am. J. Trop. Med. 29, 889 - 893 (1949)

Thalhammer, O.
Die Toxoplasmose bei Mensch und Tier
Verlag für Med. Wissenschaften W. Maudrich, Wien (1957)

Warren, J. and A.B.Sabin
The Complement Fixation Reaction in Toxoplasmic Infection
Proc. Soc. Exper.Biol. and Med. 51, 15 - 18 (1942)

Warren, J. and S.B. Russ
Cultivation of Toxoplasma in Embryonated Egg. An Antigen Derived from Chorionallantoic Membrane
Proc. Soc. Exper.Biol and Med. 67, 85 - 89 (1948)

Wising, P.
Akut adult toxoplasmosmed lymphadenopathi och chorioretinitis
Nord. Med. 47, 563 - 565 (1952)

Wolf, A. and D. Cowen
Granulomatous Encephalomyelitis Due to an Encephalitozoan (Encephalitozoic Enzephlomyelitis): a New Protozoan Disease of Man
Bull.Neurol.Inst.New York 6, 306 (1937)

Wolf, A., D. Cowen and B.H. Paige
Toxoplasmic Encephalomyelitis Due to a Protozoan
Amer. J. Path. 15, 657 - 694 (1939)

Westphal, A.
Das Vorkommen von Toxoplasmose in Deutschland und ihre Behandlungsmöglichkeit mit Aureomycin
Zschr. Tropenmed. und Parasitol. 1, 526 - 532 (1950)

Wright, W.H.
A Summery of the Newer Knowledge of Toxoplasmosis
Amer. J. Clin. Path. 28, 1 (1957)

Werner, H.
Biologie, Übertragungswege und Nachweis von Toxoplasma gondii
Internist 4, 421 - 425 (1963)

Frau Priv.-Doz. Dr. med. Alexander möchte ich für die Überlassung des Themas und die vielseitige Förderung und Beratung bei der Anfertigung dieser Dissertation meinen besonderen Dank aussprechen.

L e b e n s l a u f

Am 2. März 1940 wurde ich als Sohn des Bildhauers August W e i ß e r und der Bibliothekarin Berta Weißer geb. Lützow geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und der Oberschule in Berlin legte ich im Jahre 1959 in einer Klasse des altsprachlichen Zweiges die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1959 wurde ich als Student der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin eingeschrieben. Nach elfsemestrigem Studium bestand ich hier im März 1965 das Staatsexamen.

Seitdem arbeitete ich an der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik und der I. Medizinischen Klinik in Berlin als Medizinalassistent. Z. Z. bin ich an der Chirurgischen Klinik der Freien Universität tätig.